エンハーツ点滴静注用 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 開発の経緯 3
2.1 経緯 3
2.2 試験成績の概略 3
2.2.1 非臨床試験 3
2.2.2 臨床試験 3

表一覧

表 1.5.2-1 開発の経緯 3
表 1.5.2-2 データパッケージに含まれる臨床試験 4

1. 背景

日本では、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（human epidermal growth factor receptor 2: HER2）陽性を標的とした治療は、現時点で乳癌、胃癌、大腸癌、唾液腺癌を除き承認されておらず、上記以外の HER2 過剰発現又は *HER2*（*ERBB2*）遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌患者に対しては、それぞれのがん種に応じた治療が施行されている。現在、HER2 過剰発現又は *HER2*（*ERBB2*）遺伝子増幅の固形癌患者で、標準治療後又は標準治療のない患者が使用可能な薬剤は限られており、これらの患者集団に対し HER2 をターゲットとした薬剤を開発する医療上の意義は高いと考えられる。

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（T-DXd、エンハーツ®）は HER2 をターゲットとした抗体薬物複合体であり、これまでに実施した非臨床試験及び第 I 相試験の結果等からがん種横断的な有効性を示すことが期待された。

今般、HERALD 試験及び DESTINY-PanTumor02 試験（いずれも第 II 相試験）等の結果から、血中循環腫瘍 DNA（circulating tumor DNA: ctDNA）で *HER2*（*ERBB2*）遺伝子増幅を有する又は腫瘍組織検体で HER2 過剰発現（免疫組織化学染色［immunohistochemistry: IHC］法 3+）が認められた、標準的な治療が困難な進行・再発の固形癌に対する T-DXd の臨床的な有効性が確認された。また、当該患者集団での T-DXd の安全性の結果から、T-DXd 投与時のリスクは治験薬の減量、投与中断、又は支持療法を実施すること等により管理可能であり、臨床的に許容可能と考えられた。

そこで、効能効果（案）を「HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」とする T-DXd の承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

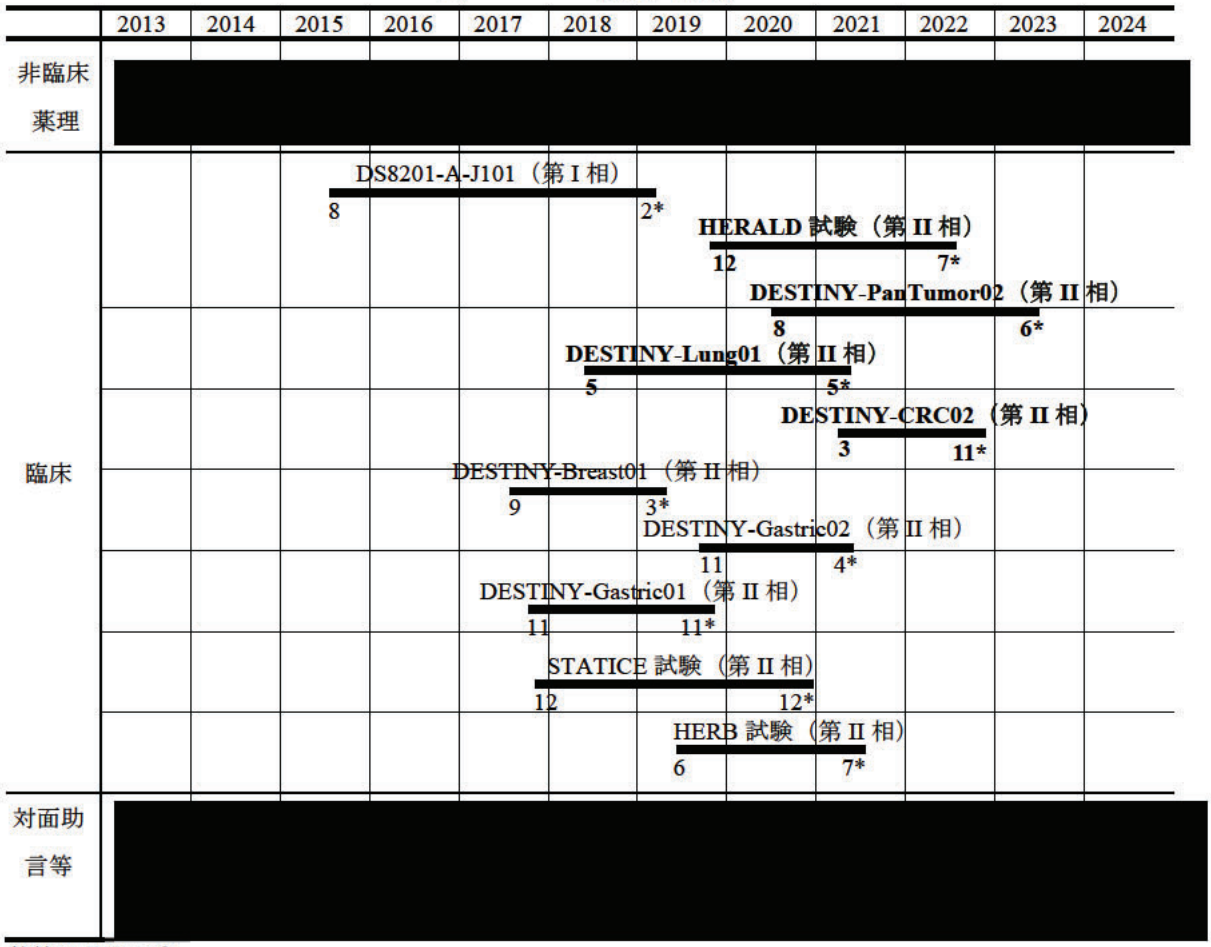
2.　開発の経緯

2.1　経緯

開発の経緯を表 1.5.2-1 に示す。

本承認申請で新たに提出する品質に関するデータはない。

表 1.5.2-1　開発の経緯



数値は月を示す。
臨床については、各試験の最初の被験者の同意取得日／登録日から主解析のデータカットオフ月（*）までを示す。太字は評価資料を示す。

2.2　試験成績の概略

2.2.1　非臨床試験

非臨床試験の概括評価（2.4 項）に示す。

2.2.2　臨床試験

臨床データパッケージを表 1.5.2-2 に、試験成績の概略を臨床試験の概括評価（2.5 項）に示す。

表 1.5.2-2　データパッケージに含まれる臨床試験

試験番号 （略名） 試験の相	試験名 （対象）	評価/参考の別
EPOC1806 （HERALD） 第 II 相	血中循環腫瘍 DNA で *HER2* 遺伝子増幅が検出された切除不能固形がん患者を対象とする DS-8201a 療法の多施設共同臨床第 II 相試験 （*HER2* 遺伝子増幅の固形癌）	評価
D967VC00001 （DP-02） 第 II 相	A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the treatment of selected HER2-expressing tumors （HER2 発現の固形癌）	評価（主解析）[a]
DS8201-A-U204 （DL-01） 第 II 相	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) （HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC）	評価 （既提出）
DS8201-A-U207 （DC-02） 第 II 相	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer （HER2 過剰発現の大腸癌）	評価（主解析）[a]
DS8201-A-U201 （DB-01） 第 II 相	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a, an anti-HER2-antibody drug conjugate (ADC) for HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer subjects previously treated with T-DM1 （HER2 陽性の乳癌）	参考 （既提出）
DS8201-A-U205 （DG-02） 第 II 相	A Phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen （HER2 陽性の胃癌）	参考
DS8201-A-J202 （DG-01） 第 II 相	A Phase 2, multicenter, open-label study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma （HER2 陽性又は低発現の胃癌）	参考 （既提出）
DS8201-A-J101 試験 （J101） 第 I 相	Phase 1, two-part, multicenter, non-randomized, open-label, multiple-dose, first-in-human study of DS-8201a, in subjects with advanced solid malignant tumors （HER2 発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する固形癌）	参考 （既提出）
NCCH1615 （STATICE） 第 II 相	切除不能かつ化学療法歴を有する HER2: 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫に対する DS-8201a の医師主導治験 （HER2 発現の子宮癌肉腫）	参考
NCCH1805 （HERB） 第 II 相	HER2 陽性の切除不能または再発胆道癌に対する DS-8201a の医師主導治験 （HER2 発現の胆道癌）	参考

a: 更新情報（DP-02: Part 1 の最終解析、DC-02: 最終解析）を含む報告書を参考資料として添付した。

1.6　外国における使用状況の概要

本薬は、米国で 2019 年 12 月に乳癌に関する適応で最初の販売承認を取得し、2026 年 1 月現在、米国、英国、欧州連合、カナダ、オーストラリアを含む 90 以上の国又は地域で承認されている。

2024 年 4 月に米国で、本申請の対象となる前治療歴があり代替の治療手段のない切除不能又は転移性の HER2 陽性（IHC 3+）固形癌の適応で迅速承認された。2026 年 1 月現在で、固形癌に関する適応で米国を含む 15 の国又は地域で承認されている。

以下に、米国の添付文書（原文及びその和文概略）及び欧州連合の添付文書（原文及びその和訳概略）、並びに企業中核データシートを添付する。

添付資料

1. 米国の添付文書（原文・和訳概略）
2. 欧州連合の添付文書（原文・和訳概略）
3. 企業中核データシート

最新の添付文書を参照すること

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ENHERTU safely and effectively. See full prescribing information for ENHERTU.

ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2019

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Interstitial lung disease (ILD) and pneumonitis, including fatal cases, have been reported with ENHERTU. Monitor for and promptly investigate signs and symptoms including cough, dyspnea, fever, and other new or worsening respiratory symptoms. Permanently discontinue ENHERTU in all patients with Grade 2 or higher ILD/pneumonitis. Advise patients of the risk and to immediately report symptoms. (2.3, 5.1)**
- **Exposure to ENHERTU during pregnancy can cause embryo-fetal harm. Advise patients of these risks and the need for effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.1)	12/2025
Indications and Usage (1.2)	01/2025
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3)	12/2025
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	01/2025
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	12/2025
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)	01/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

ENHERTU is a HER2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated:

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

- in combination with pertuzumab as first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) breast cancer, as determined by an FDA-approved test. (1.1)
- as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either in the metastatic setting, or, in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy. (1.1)

HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer

- as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic hormone receptor (HR)-positive, HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, that has progressed on one or more endocrine therapies in the metastatic setting. (1.2)
- as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting; or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. (1.2)

HER2-Mutant Unresectable or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

- as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy* (1.3)

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

- as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH positive) gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen. (1.4)

HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

- as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+) solid tumors who have received prior systemic treatment and have no satisfactory alternative treatment options* (1.5)

***** *These indications are approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. (14.3, 14.5)*

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- **Do not substitute ENHERTU for or with trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.** (2.2, 2.4)
- For intravenous infusion only. Do not administer as an intravenous push or bolus. DO NOT use Sodium Chloride Injection, USP. (2.4)
- Premedicate for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. (2.2)
- HER2-positive, HER2-low, or HER2-ultralow breast cancer, HER2-mutant NSCLC, and HER2-positive (IHC 3+) solid tumors: ENHERTU 5.4 mg/kg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2, 2.3)
- HER2-Positive First-line Metastatic Breast Cancer ENHERTU 5.4 mg/kg every 3 weeks (in combination with pertuzumab until disease progression or unacceptable toxicity.
  - Cycle 1, Day 1: ENHERTU 5.4 mg/kg followed by pertuzumab 840 mg. (2.2, 2.3)
  - Subsequent cycles, Day 1: ENHERTU 5.4 mg/kg followed by pertuzumab 420 mg. (2.2, 2.3)
- HER2-positive gastric cancer: 6.4 mg/kg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2, 2.3)
- Management of adverse reactions (ILD, neutropenia, thrombocytopenia, or left ventricular dysfunction) may require temporary interruption, dose reduction, or discontinuation of ENHERTU. (2.3)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

For injection: 100 mg lyophilized powder in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Neutropenia: Monitor complete blood counts prior to initiation of ENHERTU and prior to each dose, and as clinically indicated. Manage through treatment interruption or dose reduction. (2.3, 5.2)
- Left Ventricular Dysfunction: Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) prior to initiation of ENHERTU and at regular intervals during treatment as clinically indicated. Manage through treatment interruption or discontinuation. Permanently discontinue ENHERTU in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF). (2.3, 5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (≥20%), including laboratory abnormalities, in patients with:

- HER2-positive, HER2-low, and HER2-ultralow metastatic breast cancer, HER2-mutant NSCLC, and HER2-positive (including IHC 3+) solid tumors are decreased white blood cell count, nausea, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, fatigue, decreased platelet count, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, increased blood alkaline phosphatase, vomiting, alopecia, constipation, decreased blood potassium, decreased appetite, diarrhea, and musculoskeletal pain. (6.1)
- HER2-positive metastatic breast cancer in treatment with ENHERTU in combination with pertuzumab are decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, nausea, increased alanine aminotransferase, diarrhea, increased aspartate aminotransferase, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, increased blood alkaline phosphatase, decreased blood potassium, fatigue, alopecia, vomiting, upper respiratory tract infection, constipation, decreased appetite, decreased weight, COVID-19, musculoskeletal pain, increased blood bilirubin, and abdominal pain. (6.1)
- HER2-positive gastric cancer are decreased hemoglobin, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, nausea, decreased appetite, increased aspartate aminotransferase, fatigue, increased blood alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, diarrhea, decreased blood potassium, vomiting, constipation, increased blood bilirubin, pyrexia, and alopecia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Daiichi Sankyo, Inc. at 1-877-437-7763 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Females and Males of Reproductive Potential: Verify pregnancy status of females prior to initiation of ENHERTU. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
- 1.2 HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer
- 1.3 HER2-Mutant Unresectable or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- 1.4 HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer
- 1.5 HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage and Schedules
- 2.3 Dosage Modifications
- 2.4 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
- 5.2 Neutropenia
- 5.3 Left Ventricular Dysfunction
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
- 14.2 HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer
- 14.3 HER2-Mutant Unresectable or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer
- 14.4 HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer
- 14.5 HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INTERSTITIAL LUNG DISEASE and EMBRYO-FETAL TOXICITY

- **Interstitial Lung Disease (ILD) and pneumonitis, including fatal cases, have been reported with ENHERTU. Monitor for and promptly investigate signs and symptoms including cough, dyspnea, fever, and other new or worsening respiratory symptoms. Permanently discontinue ENHERTU in all patients with Grade 2 or higher ILD/pneumonitis. Advise patients of the risk and the need to immediately report symptoms *[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Embryo-Fetal Toxicity: Exposure to ENHERTU during pregnancy can cause embryo-fetal harm. Advise patients of these risks and the need for effective contraception *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

- ENHERTU, in combination with pertuzumab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) breast cancer, as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

- ENHERTU, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen either in the metastatic setting, or, in the neoadjuvant or adjuvant setting and have developed disease recurrence during or within six months of completing therapy.

1.2 HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer

ENHERTU, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic

- Hormone receptor (HR)-positive HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, that has progressed on one or more endocrine therapies in the metastatic setting *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer, as determined by an FDA-approved test, who have received a prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.3 HER2-Mutant Unresectable or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

ENHERTU, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.3)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

1.4 HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

ENHERTU, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH positive) gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.

1.5 HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

ENHERTU, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+) solid tumors who have received prior systemic treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14.5)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Select patients for treatment of unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer with ENHERTU in combination with pertuzumab based on confirmed HER2-positive status or HER2 gene amplification (IHC 3+ or ISH+) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

HER2-Low or HER2-Ultralow Unresectable or Metastatic Breast Cancer

Select patients for treatment of unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer with ENHERTU based on HER2 expression *[see Clinical Studies (14.2)]*.

HER2-Mutant Unresectable or Metastatic NSCLC

Select patients for the treatment of unresectable or metastatic HER2-mutant NSCLC with ENHERTU based on the presence of activating HER2 (ERBB2) mutations in tumor or plasma specimens *[see Clinical Studies (14.3)]*. If no mutation is detected in a plasma specimen, test tumor tissue.

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

Select patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric cancer based on HER2 protein overexpression or HER2 gene amplification (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+). Reassess HER2 status if it is feasible to obtain a new tumor specimen after prior trastuzumab-based therapy and before treatment with ENHERTU.

HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

Select patients for treatment of unresectable or metastatic solid tumors with ENHERTU based on HER2-positive (IHC 3+) specimens *[see Clinical Studies (14.5)]*. An FDA-approved test for the detection of HER2-positive (IHC 3+) solid tumors for treatment with ENHERTU is not currently available.

Additional Patient Selection Information

Information on FDA-approved tests for the detection of HER2 protein expression, HER2 gene amplification, and activating HER2 mutations is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage and Schedules

Do not substitute ENHERTU for or with trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.

Slow or interrupt the infusion rate if the patient develops infusion-related symptoms.

Permanently discontinue ENHERTU in case of severe infusion reactions.

Premedication

ENHERTU is highly emetogenic *[see Adverse Reactions (6.1)]*, which includes delayed nausea and/or vomiting. Administer prophylactic antiemetic medications per local institutional guidelines for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

The recommended dosages for ENHERTU as monotherapy and ENHERTU in combination with pertuzumab are presented in Table 1. Administer ENHERTU as an intravenous infusion *[see Dosage and Administration (2.4)].*

Table 1: Recommended Dosage

Indication	Recommended ENHERTU Dosage	Duration of Therapy
HER2-Positive, HER2-Low, or HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer, HER2-Mutant Unresectable or Metastatic NSCLC, and HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors as monotherapy	ENHERTU 5.4 mg/kg every 3 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity
HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in combination with pertuzumab	Cycle 1, Day 1: ENHERTU 5.4 mg/kg, followed by pertuzumab 840 mg[a] Subsequent cycles, Day 1: ENHERTU 5.4 mg/kg, followed by pertuzumab 420 mg every 3 weeks[a]	Until disease progression or unacceptable toxicity
HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer as monotherapy	ENHERTU 6.4 mg/kg every 3 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity

[a] Administer pertuzumab 30 minutes after ENHERTU.

2.3 Dosage Modifications

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of ENHERTU as described in Tables 2 and 3. Refer to the Prescribing Information for pertuzumab for dose modification recommendations. Pertuzumab is not to be administered as a single agent.

Do not re-escalate the ENHERTU dose after a dose reduction is made.

If a planned dose is delayed or missed, administer as soon as possible; do not wait until the next planned cycle. Adjust the schedule of administration to maintain a 3-week interval between doses. Administer the infusion at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

Table 2: Dosage Reduction Schedule

Dose Reduction Schedule	Breast Cancer, NSCLC, and IHC 3+ Solid Tumors	Gastric Cancer
Recommended starting dose	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
First dose reduction	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
Second dose reduction	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Requirement for further dose reduction	Discontinue treatment.	Discontinue treatment.

Table 3: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Treatment Modification
Interstitial Lung Disease (ILD)/ Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)	Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 0, then: • if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose. • if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1). • consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.

Adverse Reaction	Severity		Treatment Modification
	Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater)		• Permanently discontinue ENHERTU. • Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected.
Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 3 (less than 1.0 to 0.5 x 10^9/L)		• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.
	Grade 4 (less than 0.5 x 10^9/L)		• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 2 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Febrile Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Absolute neutrophil count of less than 1.0 x 10^9/L and temperature greater than 38.3°C or a sustained temperature of 38°C or greater for more than one hour		• Interrupt ENHERTU until resolved. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3 (platelets less than 50 to 25 x 10^9/L)		• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less, then maintain dose.
	Grade 4 (platelets less than 25 x 10^9/L)		• Interrupt ENHERTU until resolved to Grade 1 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Left Ventricular Dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%		• Continue treatment with ENHERTU.
	LVEF 40% to 45%	And absolute decrease from baseline is less than 10%	• Continue treatment with ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks.
		And absolute decrease from baseline is 10% to 20%	• Interrupt ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue ENHERTU. • If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with ENHERTU at the same dose.
	LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20%		• Interrupt ENHERTU. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue ENHERTU.
	Symptomatic congestive heart failure (CHF)		• Permanently discontinue ENHERTU.
Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI CTCAE v.5.0).			

2.4 Preparation and Administration

In order to prevent medication errors, check the vial labels to ensure that the drug being prepared and administered is ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) and not trastuzumab or ado-trastuzumab emtansine.

Reconstitute and further dilute ENHERTU prior to intravenous infusion. Use appropriate aseptic technique.

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted ENHERTU solution required, and the number of vial(s) of ENHERTU needed *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Reconstitute each 100 mg vial by using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of Sterile Water for Injection, USP into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- If not used immediately, store the reconstituted ENHERTU vials in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for up to 24 hours from the time of reconstitution, protect the vial from light. Do not freeze.
- The product does not contain a preservative. Discard unused ENHERTU after 24 hours refrigerated.

Dilution

- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. The solution should be clear and colorless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discolored.
- Dilute the calculated volume of reconstituted ENHERTU in an intravenous infusion bag containing **100 mL of 5% Dextrose Injection, USP**. DO NOT use Sodium Chloride Injection, USP. ENHERTU is compatible with an infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene).
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- Discard any unused portion left in the vials.

Administration

- If not used immediately, store the diluted ENHERTU in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for up to 24 hours or at room temperature between 20ºC to 25ºC (68ºF to 77 ºF) for up to 4 hours including preparation and infusion time.
- Protect from light. Do not freeze.
- The maximum time from reconstitution of the vial through the end of administration should not exceed 24 hours.
- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2ºC to 8ºC [36ºF to 46ºF]), allow the solution to reach room temperature prior to administration. Cover the infusion bag to protect from light.
- Administer ENHERTU as an intravenous infusion only with an infusion set made of polyolefin or polybutadiene.
- Administer ENHERTU with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.
- Do NOT administer as an intravenous push or bolus.
- Cover the infusion bag to protect from light during administration.
- Do not mix ENHERTU with other drugs or administer other drugs through the same intravenous line.
- First infusion: Administer infusion over 90 minutes.
- Subsequent infusions: Administer over 30 minutes if prior infusions were well tolerated.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 100 mg of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki as a white to yellowish white lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and further dilution

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD), including pneumonitis, can occur in patients treated with ENHERTU monotherapy or ENHERTU in combination with pertuzumab *[see Adverse Reactions (6.1)]*. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis has been observed in patients with moderate renal impairment.

Advise patients to immediately report cough, dyspnea, fever, and/or any new or worsening respiratory symptoms. Monitor patients for signs and symptoms of ILD. Promptly investigate evidence of ILD. Evaluate patients with suspected ILD by radiographic imaging. Consider consultation with a pulmonologist. For asymptomatic (Grade 1) ILD, consider corticosteroid treatment (e.g., ≥0.5 mg/kg/day prednisolone or equivalent). Withhold ENHERTU until recovery *[see Dosage and Administration (2.3)]*. In cases of symptomatic ILD (Grade 2 or greater), promptly initiate systemic corticosteroid treatment (e.g., ≥1 mg/kg/day prednisolone or equivalent) and continue for at least 14 days followed by gradual taper for at least 4 weeks. Permanently discontinue ENHERTU in patients who are diagnosed with symptomatic (Grade 2 or greater) ILD *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

HER2-Positive, HER2-Low, and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer, HER2-Mutant NSCLC, and Solid Tumors (Including IHC 3+) (5.4 mg/kg)

ENHERTU as Monotherapy

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, ILD occurred in 12% of patients. Median time to first onset was 5.5 months (range: 0.9 to 31.5). Fatal outcomes due to ILD and/or pneumonitis occurred in 0.9% of patients treated with ENHERTU.

ENHERTU in Combination with Pertuzumab

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab (N=431), ILD occurred in 12% of patients. Median time to first onset was 8.0 months (range: 0.6 to 33.8). Fatal outcomes due to ILD and/or pneumonitis occurred in 0.5% of patients treated with ENHERTU in combination with pertuzumab.

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, ILD occurred in 10% of patients. Median time to first onset was 2.8 months (range: 1.2 to 21).

5.2 Neutropenia

Severe neutropenia, including febrile neutropenia, can occur in patients treated with ENHERTU monotherapy or ENHERTU in combination with pertuzumab.

Monitor complete blood counts prior to initiation of ENHERTU and prior to each dose, and as clinically indicated. Based on the severity of neutropenia, ENHERTU may require dose interruption or reduction *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

HER2-Positive, HER2-Low, and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer, HER2-Mutant NSCLC, and Solid Tumors (Including IHC 3+) (5.4 mg/kg)

ENHERTU as Monotherapy

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, a decrease in neutrophil count was reported in 65% of patients. Nineteen percent had Grade 3 or 4 decreased neutrophil count. Median time to first onset of decreased neutrophil count was 22 days (range: 2 to 939). Febrile neutropenia was reported in 1.2% of patients.

ENHERTU in Combination with Pertuzumab

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab (N=431), decreased neutrophil count occurred in 79% of patients. Median time to first onset was 22 days (range: 5 to 994). Twenty-nine percent had Grades 3 or 4 decreased neutrophil count. Febrile neutropenia was reported in 2.6% of patients.

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, a decrease in neutrophil count was reported in 72% of patients. Fifty-one percent had Grade 3 or 4 decreased neutrophil count. Median time to first onset of decreased neutrophil count was 16 days (range: 4 to 187). Febrile neutropenia was reported in 4.8% of patients.

5.3 Left Ventricular Dysfunction

Patients treated with ENHERTU may be at increased risk of developing left ventricular dysfunction. Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease has been observed with anti-HER2 therapies, including ENHERTU.

Assess LVEF prior to initiation of ENHERTU and at regular intervals during treatment as clinically indicated. Manage LVEF decrease through treatment interruption. Permanently discontinue ENHERTU if LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed. Permanently discontinue ENHERTU in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Treatment with ENHERTU has not been studied in patients with a history of clinically significant cardiac disease or LVEF less than 50% prior to initiation of treatment.

HER2-Positive, HER2-Low, and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer, HER2-Mutant NSCLC, and Solid Tumors (Including IHC 3+) (5.4 mg/kg)

ENHERTU as Monotherapy

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, LVEF decrease was reported in 4.6% of patients, of which 0.6% were Grade 3 or 4.

ENHERTU in Combination with Pertuzumab

In patients treated with ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab (N=431), LVEF decrease was reported in 11% of patients, of which 2.1% were Grade 3 or 4.

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

In patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg, no clinical adverse events of heart failure were reported; however, on echocardiography, 8% were found to have asymptomatic Grade 2 decrease in LVEF.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death. Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells *[see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Advise patients of the potential risks to a fetus.

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to the initiation of ENHERTU. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months after the last dose of ENHERTU. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose of ENHERTU *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Neutropenia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Left Ventricular Dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

HER2-Positive, HER2-Low, and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer, HER2-Mutant NSCLC, and Solid Tumors (Including IHC 3+) (5.4 mg/kg)

The pooled safety population described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflects exposure to ENHERTU 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in 2233 patients in Study DS8201-A-J101 (NCT02564900), DESTINY-Breast01, DESTINY-Breast02, DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast04, DESTINY-Breast06, DESTINY-Lung01, DESTINY-Lung02, DESTINY-CRC02, and DESTINY-PanTumor02. Among these patients, 67% were exposed for greater than 6 months and 38% were exposed for greater than 12 months. In this pooled safety population, the most common (≥20%) adverse reactions (including laboratory abnormalities) were decreased white blood cell count (73%), nausea (72%), decreased hemoglobin (67%), decreased neutrophil count (65%), decreased lymphocyte count (60%), fatigue (55%), decreased platelet count (48%), increased aspartate aminotransferase (46%), increased alanine aminotransferase (44%), increased blood alkaline phosphatase (39%), vomiting (38%), alopecia (37%), constipation (32%), decreased blood potassium (32%), decreased appetite (31%), diarrhea (30%), and musculoskeletal pain (24%).

ENHERTU in Combination with Pertuzumab

The pooled safety population described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflects exposure to ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab intravenously every 3 weeks in 431 patients in DESTINY-Breast07 (n=50), and DESTINY-Breast09 (n=381). Among these patients, 86% were exposed for greater than 6 months and 73% were exposed for greater than 12 months. In this pooled safety population, the most common (≥20%) adverse reactions (including laboratory abnormalities) were decreased white blood cell count (86%), decreased hemoglobin (80%), decreased neutrophil count (79%), nausea (74%), increased alanine aminotransferase (65%), diarrhea (64%), increased aspartate aminotransferase (63%), decreased lymphocyte count (61%), decreased platelet count (55%), increased blood alkaline phosphatase (54%), decreased blood potassium (54%), fatigue (53%), alopecia (48%), vomiting (46%), upper respiratory tract infection (32%), constipation (31%), decreased appetite (31%), decreased weight (28%), musculoskeletal pain (23%), increased blood bilirubin (23%), and abdominal pain (22%).

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer (6.4 mg/kg)

The data described in WARNINGS and PRECAUTIONS reflect exposure to ENHERTU 6.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in 125 patients in DESTINY-Gastric01.

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast09

The safety of ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab was evaluated in DESTINY-Breast09, a randomized, three-arm, multicenter study including 763 patients with HER2-positive (IHC 3+ or ISH+) unresectable or metastatic breast cancer *[see Clinical Studies (14.1)]*. Three hundred eighty-one patients received ENHERTU in combination with pertuzumab and 382 patients received THP (taxane [docetaxel or paclitaxel], trastuzumab, and pertuzumab). Among patients who received ENHERTU in combination with pertuzumab, the median duration of treatment was 22 months (range: 0.3 months to 44.5 months).

Serious adverse reactions occurred in 27% of patients receiving ENHERTU in combination with pertuzumab. Serious adverse reactions in >1% of patients were diarrhea, pneumonia, febrile neutropenia, hypokalemia, vomiting, ILD, pulmonary embolism, and sepsis.

Fatalities due to adverse reactions occurred in 3.4% of patients including pneumonia (n=3), ILD (n=2), sepsis (n=2), pulmonary embolism, septic shock, acute kidney injury, dyspnea, febrile neutropenia, and intestinal ischemia (one patient each). ENHERTU was discontinued for adverse reactions in 21% of patients. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with permanent discontinuation was ILD/pneumonitis (6.6%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 69% of patients. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were COVID-19, neutropenia, upper respiratory tract infection, fatigue, anemia, hypokalemia, ILD/pneumonitis, thrombocytopenia, pneumonia, diarrhea, transaminase increased, leukopenia, cough, pyrexia, decreased appetite, and blood bilirubin increased.

Dose reductions occurred in 46% of patients treated with ENHERTU in combination with pertuzumab. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, neutropenia, nausea, diarrhea, ILD/pneumonitis, thrombocytopenia, vomiting, transaminases increased, decreased weight, febrile neutropenia, and hypokalemia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, nausea, increased alanine aminotransferase, diarrhea, increased aspartate aminotransferase decreased lymphocyte count, decreased platelet count, increased blood alkaline phosphatase, decreased blood potassium, fatigue, alopecia, vomiting, upper respiratory tract infection, constipation, decreased appetite, decreased weight, COVID-19, musculoskeletal pain, increased blood bilirubin, and abdominal pain.

Tables 4 and 5 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast09.

Table 4: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients Treated with ENHERTU in Combination with Pertuzumab in DESTINY-Breast09

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg + Pertuzumab N= 381		THP* N=382	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	75	5	34	0.3
Diarrhea	64	8	62	6
Vomiting	46	2.4	18	0.5
Constipation	33	0.3	12	0
Abdominal pain[a]	23	0.3	13	0
Stomatitis[b]	16	1.3	17	1.3
Dyspepsia	12	0	6	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	53	8	42	2.1
Pyrexia	16	0	18	1.0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				

Alopecia	48	0	53	0.5
Rash[d]	17	0.3	22	0.3
Pruritus	11	0	11	0.3
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[e]	33	1.6	30	0.5
COVID-19	28	0.3	22	0.3
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	32	2.4	18	0.8
Hypoalbuminemia	11	0.3	8	0.3
Investigations				
Decreased weight	30	3.1	11	0.8
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[f]	24	1	33	0.3
Nervous System Disorders				
Headache[g]	19	0.3	14	0
Dysgeusia	13	0	9	0
Dizziness	12	0.3	10	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	17	0.3	13	0
Interstitial lung disease[h]	12	0	1	0
Eye Disorders				
Dry eye	11	0	6	0

[*] THP=taxane [docetaxel or paclitaxel], trastuzumab, and pertuzumab
[a] including abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, gastrointestinal pain.
[b] including aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosal eruption, stomatitis
[c] including asthenia, fatigue, lethargy, malaise.
[d] including rash, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, rash pustular.
[e] including Influenza, Influenza like illness, laryngitis, nasopharyngitis, pharyngitis, rhinitis, sinusitis, upper respiratory tract infection.
[f] including back pain, bone pain, muscle spasms, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, pain in extremity.
[g] including headache, migraine.
[h] Interstitial lung disease (grouped term) includes PTs of chronic obstructive pulmonary disease (n=1), interstitial lung disease (n=23), pneumonia (n=3), pneumonitis (n=22). These events were adjudicated as ILD and related to use of T-DXd

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients treated with ENHERTU in combination with pertuzumab were:

- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (2.9%)
- *Eye Disorders:* blurred vision (4.2%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal distension (6%), gastritis (3.9%), flatulence (2.4%)

- *Injury, poisoning, and procedural complications:* infusion related reaction (1.8%) [including hypersensitivity and infusion-related reactions
- *Investigations:* increased blood bilirubin (9%), increased blood creatinine (3.1%)
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (2.9%)
- *Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:* epistaxis (8%), dyspnea (6%)
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* skin hyperpigmentation (6%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, and pigmentation disorder]

Table 5: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast09

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg + Pertuzumab N= 381		THP* N=382	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	87	11	82	31
Decreased hemoglobin	80	12	86	6
Decreased neutrophil count	78	29	66	40
Decreased lymphocyte count	62	14	58	11
Decreased platelet count	56	8	20	1.9
Chemistry				
Increased alanine aminotransferase	66	3.2	45	1.9
Increased aspartate aminotransferase	62	2.1	41	1.9
Increased blood alkaline phosphatase	55	0.3	36	0.3
Decreased blood potassium	54	20	29	6
Increased blood bilirubin	23	0.3	10	0.3
Increased blood creatinine	9	1.8	7	0.3

* THP=taxane [docetaxel or paclitaxel], trastuzumab, and pertuzumab]
Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

DESTINY-Breast03

The safety of ENHERTU was evaluated in 257 patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received at least one dose of ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast03 *[see Clinical Studies (14.1)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 14 months (range: 0.7 to 30) for patients who received ENHERTU and 7 months (range: 0.7 to 25) for patients who received ado-trastuzumab emtansine.

Serious adverse reactions occurred in 19% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were vomiting, interstitial lung disease, pneumonia, pyrexia, and urinary tract infection. Fatalities due to adverse reactions occurred in 0.8% of patients including COVID-19 and sudden death (one patient each).

ENHERTU was permanently discontinued in 14% of patients, of which ILD/pneumonitis accounted for 8%.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 44% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, pneumonia, nausea, fatigue, and ILD/pneumonitis.

Dose reductions occurred in 21% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were nausea, neutropenia, and fatigue.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, increased aspartate aminotransferase, decreased hemoglobin, decreased lymphocyte count, increased alanine aminotransferase, decreased platelet count, fatigue, vomiting, increased blood alkaline phosphatase, alopecia, decreased blood potassium, constipation, musculoskeletal pain, diarrhea, decreased appetite, headache, respiratory infection, abdominal pain, increased blood bilirubin, and stomatitis.

Tables 6 and 7 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast03.

Table 6: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3-4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast03

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	76	7	30	0.4
Vomiting	49	1.6	10	0.8
Constipation	34	0	20	0
Diarrhea	29	1.2	7	0.4
Abdominal pain[a]	21	0.8	8	0.4
Stomatitis[b]	20	0.8	5	0
Dyspepsia	11	0	6	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	49	6	35	0.8
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia[d]	37	0.4	3.1	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[e]	31	1.2	25	0.4
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	29	1.6	17	0.4
Investigations				
Decreased weight	17	1.2	6	0.4
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Respiratory infection[f]	22	0.8	12	1.1
Epistaxis	11	0	16	0.4
Cough	11	0.4	10	0
Interstitial lung disease[g]	11	0.8	1.9	0

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Nervous System Disorders				
Headache[h]	22	0.4	16	0
Peripheral neuropathy[i]	13	0.4	14	0.4
Dizziness	13	0.4	8	0

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal pain, abdominal discomfort, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosal eruption
c Including fatigue, asthenia, malaise, and lethargy
d This Grade 3 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.5.0, the highest NCI CTCAE grade for alopecia is Grade 2.
e Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, and limb discomfort
f Including respiratory tract infection, lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, influenza, influenza-like illness, viral upper respiratory infection, bronchitis, and respiratory syncytial virus infection
g Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD for ENHERTU: pneumonitis, interstitial lung disease, organizing pneumonia, pneumonia, and pulmonary mass. For ado-trastuzumab emtansine: pneumonitis, interstitial lung disease, organizing pneumonia, and pulmonary embolism.
h Including headache and migraine
i Including peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and paresthesia

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients in the ENHERTU-treated group were:

- *Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:* dyspnea (8%)
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* pruritus (8%) and skin hyperpigmentation (6%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, and pigmentation disorder]
- *Nervous System Disorders:* dysgeusia (6%)
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (4.3%)
- *Eye Disorders:* blurred vision (3.5%)
- *Cardiac Disorders:* asymptomatic left ventricular ejection fraction decrease (2.7%) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion-related reactions (2.3%) [including hypersensitivity and infusion-related reactions]
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (0.8%)

Table 7: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast03

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	74	8	24	0.8
Decreased neutrophil count	70	18	30	2.3
Decreased hemoglobin	64	7	38	6
Decreased lymphocyte count	55	14	23	3.9
Decreased platelet count	52	7	79	24
Chemistry				

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=257		Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg N=261	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Increased aspartate aminotransferase	67	0.8	83	5
Increased alanine aminotransferase	53	1.6	67	6
Increased blood alkaline phosphatase	49	0.8	46	0.8
Decreased blood potassium	35	4.7	39	1.5
Increased blood bilirubin	20	0	14	0
Increased blood creatinine	16	0.8	8	0.4

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

DESTINY-Breast02

The safety of ENHERTU was evaluated in 404 patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received at least one dose of ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast02 *[see Clinical Studies (14.1)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 11 months (range: 0.7 to 45) for patients who received ENHERTU.

Serious adverse reactions occurred in 26% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were COVID-19, ILD, pneumonia, vomiting, fatigue, and nausea. Fatalities due to adverse reactions occurred in 2.5% of patients including pneumonitis (2 patients), acute myeloid leukemia, brain edema, COVID-19, hemorrhage, hepatitis B, malignant pleural effusion, pneumonia, and vasogenic cerebral edema (one patient each).

ENHERTU was permanently discontinued in 20% of patients, of which ILD accounted for 9%.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 45% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, COVID-19, anemia, fatigue, leukopenia, upper respiratory tract infection, and thrombocytopenia.

Dose reductions occurred in 25% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, neutropenia, and vomiting.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, fatigue, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, increased alanine aminotransferase, vomiting, increased aspartate aminotransferase, alopecia, increased blood alkaline phosphatase, constipation, decreased appetite, decreased blood potassium, diarrhea, musculoskeletal pain, increased blood bilirubin, abdominal pain, and headache.

Tables 8 and 9 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast02.

Table 8: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3-4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast02

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=404		Treatment of Physician's Choice N=195	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	73	7	37	2.6
Vomiting	38	3.7	13	1
Constipation	35	0.3	11	0.5
Diarrhea	27	2.7	54	7
Abdominal pain[a]	22	1	20	2.1
Dyspepsia	12	0	9	0
Stomatitis[b]	12	1	21	1
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	62	9	37	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	37	0.3	4.1	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	31	1.7	18	0.5
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[d]	25	0.7	18	0.5
Nervous System Disorders				
Headache[e]	20	0.3	6	0
Investigations				
Decreased weight	18	0.3	3.6	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	13	0	10	0
Interstitial lung disease[f]	10	0.7	0.5	0.5

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal discomfort, abdominal pain, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and gastrointestinal pain
b Including aphthous ulcer, mouth ulceration, and stomatitis
c Including asthenia, fatigue, lethargy, and malaise
d Including back pain, bone pain, limb discomfort, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, muscle spasms, myalgia, neck pain, and pain in extremity
e Including headache and migraine
f Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD for ENHERTU: pneumonitis, interstitial lung disease, idiopathic interstitial pneumonia, lung disorder, pulmonary toxicity, and pneumonia.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients in the ENHERTU-treated group were:

- *Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:* dyspnea (8%) and epistaxis (8%)
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* rash (8%) [including rash, pustular rash, maculo-papular rash, and pruritic rash], pruritus (5%), skin hyperpigmentation (5%) [including skin hyperpigmentation and pigmentation disorder]
- *Nervous System Disorders:* dizziness (8%) and dysgeusia (8%)
- *Cardiac Disorders:* asymptomatic left ventricular ejection fraction decrease (4.2%) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

- *Eye Disorders:* dry eye (6%) and blurred vision [including blurred vision and visual impairment] (3%)
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (2.7%)
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion-related reactions (1.2%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (0.3%)

Table 9: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast02

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=404		Treatment of Physician's Choice N=195	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	70	12	42	3.2
Decreased hemoglobin	67	9	54	3.2
Decreased neutrophil count	64	16	34	4.7
Decreased lymphocyte count	58	17	38	4.7
Decreased platelet count	48	2.7	31	1.6
Chemistry				
Increased alanine aminotransferase	43	1	32	1.6
Increased aspartate aminotransferase	37	0.7	29	2.1
Increased blood alkaline phosphatase	37	0	17	0
Decreased blood potassium	30	3.7	29	8
Increased blood bilirubin	23	0.3	44	2.1
Increased blood creatinine	7	0.3	13	0

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

The safety of ENHERTU was evaluated in a pooled analysis of 234 patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received at least one dose of ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101 (NCT02564900) *[see Clinical Studies (14.1)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 7 months (range: 0.7 to 31).

In the pooled 234 patients, the median age was 56 years (range: 28-96), 74% of patients were <65 years, 99.6% of patients were female, and the majority were White (51%) or Asian (42%). Patients had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (58%) or 1 (42%) at baseline. Ninety-four percent had visceral disease, 31% had bone metastases, and 13% had brain metastases.

Serious adverse reactions occurred in 20% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were interstitial lung disease, pneumonia, vomiting, nausea, cellulitis, decreased blood potassium, and intestinal obstruction. Fatalities due to adverse reactions occurred in 4.3% of patients including interstitial lung disease (2.6%), and the following events occurred in one patient each (0.4%): acute hepatic failure/acute kidney injury, general physical health deterioration, pneumonia, and hemorrhagic shock.

ENHERTU was permanently discontinued in 9% of patients, of which ILD accounted for 6%.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 33% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, upper respiratory tract infection, fatigue, nausea, and ILD.

Dose reductions occurred in 18% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, and neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, fatigue, vomiting, alopecia, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, decreased platelet count, constipation, decreased appetite, diarrhea, decreased blood potassium, and cough.

Tables 10 and 11 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ENHERTU-treated patients in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101.

Table 10: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	79	7
Vomiting	47	3.8
Constipation	35	0.9
Diarrhea	29	1.7
Abdominal pain[a]	19	1.3
Stomatitis[b]	14	0.9
Dyspepsia	12	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[c]	59	6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Alopecia	46	0.4[d]
Rash[e]	10	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	32	1.3
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Cough	20	0
Dyspnea	13	1.3
Epistaxis	13	0
Interstitial lung disease[f]	9	2.6[g]
Nervous System Disorders		
Headache[h]	19	0

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Dizziness	10	0
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection[i]	15	0
Eye Disorders		
Dry eye	11	0.4[j]

Events were graded using NCI CTCAE version 4.03.
a Including abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosa blistering. One Grade 1 event of aphthous ulcer was not included in the summary of grouped term stomatitis (from DESTINY-Breast01).
c Including fatigue and asthenia
d This Grade 3 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.4.03, the highest NCI CTCAE grade for alopecia is Grade 2.
e Including rash, pustular rash, and maculo-papular rash
f Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD: pneumonitis, interstitial lung disease, respiratory failure, organizing pneumonia, acute respiratory failure, lung infiltration, lymphangitis, and alveolitis.
g All events had fatal outcomes (n=6).
h Including headache, sinus headache, and migraine
i Including influenza, influenza-like illness, and upper respiratory tract infection
j This Grade 4 event was reported by the investigator. Per NCI CTCAE v.4.03, the highest NCI CTCAE grade for dry eye is Grade 3.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion-related reactions (2.6%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (1.7%)

Table 11: Selected Laboratory Abnormalities in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-positive Breast Cancer Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast01 and Study DS8201-A-J101

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=234	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology		
Decreased white blood cell count	70	7
Decreased hemoglobin	70	7
Decreased neutrophil count	62	16
Decreased platelet count	37	3.4
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase	41	0.9
Increased alanine aminotransferase	38	0.4
Decreased blood potassium	26	3

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.4.03 grade-derived laboratory abnormalities.

HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast06

The safety of ENHERTU was evaluated in 434 patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer who received ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast06 *[see Clinical Studies (14.2)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 11 months (range: 0.4 to 39.6) for patients who received ENHERTU.

Serious adverse reactions occurred in 20% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis, COVID-19, febrile neutropenia, and hypokalemia. Fatalities due to adverse reactions occurred in 2.8% of patients including ILD (0.7%); sepsis (0.5%); and COVID-19 pneumonia, bacterial meningoencephalitis, neutropenic sepsis, peritonitis, cerebrovascular accident, general physical health deterioration (0.2% each).

ENHERTU was permanently discontinued in 14% of patients. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with permanent discontinuation was ILD/pneumonitis.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 48% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were COVID-19, decreased neutrophil count, anemia, pyrexia, pneumonia, decreased white blood cell count, and ILD.

Dose reductions occurred in 25% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were nausea, fatigue, decreased platelet count, and decreased neutrophil count.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, nausea, decreased hemoglobin, decreased lymphocyte count, fatigue, decreased platelet count, alopecia, increased alanine aminotransferase, increased blood alkaline phosphatase, increased aspartate aminotransferase, decreased blood potassium, diarrhea, vomiting, constipation, decreased appetite, COVID-19, and musculoskeletal pain.

Tables 12 and 13 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast06.

Table 12: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast06

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=434		Chemotherapy N=417	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	70	2.1	30	0.5
Diarrhea	34	2.3	27	2.6
Vomiting	34	1.4	12	0.2
Constipation	32	0.7	15	0.5
Abdominal pain[a]	20	0.5	14	0.2
Stomatitis[b]	15	0	11	0.5
Dyspepsia	12	0	4.8	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	53	4.4	40	2.4
Pyrexia	12	0.2	7	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	48	0	21	0.5
Rash[d]	12	0.2	43	8

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=434		Chemotherapy N=417	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	26	1.4	12	0.5
Infections and Infestations				
COVID-19[e]	26	0.9	13	1
Upper respiratory tract infection[f]	19	0	9	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[g]	24	0.5	23	1.9
Nervous System Disorders				
Headache[h]	18	0.5	10	0
Dysgeusia	12	0.2	6	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders				
Cough	16	0	9	0
Interstitial lung disease[i]	11	0.7	0.2	0
Epistaxis	10	0	3.6	0.2

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal discomfort, abdominal pain, lower abdominal pain, upper abdominal pain, and gastrointestinal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, oral mucosal blistering, and oral mucosal eruption
c Including fatigue, asthenia, malaise, and lethargy
d Including dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis contact, eczema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular
e Including COVID-19, COVID-19 pneumonia
f Including influenza, influenza-like illness, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, rhinitis, laryngitis
g Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, and limb discomfort
h Including migraine, headache, and sinus headache
i Including bronchiectasis, interstitial lung disease, lower respiratory tract infection, pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonitis, and pulmonary toxicity

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients in the ENHERTU-treated group were:

- *Nervous System Disorders:* dizziness (9%)
- *Investigations:* decreased weight (7%)
- *Eye Disorders:* dry eye (7%), and blurred vision (5%)
- *Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:* dyspnea (6%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal distension (4.8%), flatulence (2.3%), and gastritis (0.7%)
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* pruritus (3.9%), and skin hyperpigmentation (0.9%)
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (1.6%)
- *Blood and lymphatic system disorders:* febrile neutropenia (1.2%)
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion related reaction (1.2%)

Table 13: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast06

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=434		Chemotherapy N=417	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	86	13	71	11
Decreased neutrophil count	75	27	53	20
Decreased hemoglobin	69	9	58	5
Decreased lymphocyte count	66	19	46	8
Decreased platelet count	48	6	25	1
Chemistry				
Increased alanine aminotransferase	44	3.2	30	0.7
Increased blood alkaline phosphatase	43	0.2	22	0.2
Increased aspartate aminotransferase	41	2.6	27	1.2
Decreased blood potassium	35	8	15	2.9
Increased blood bilirubin	16	1.9	23	1.5
Increased blood creatinine	10	1.9	8	1

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

DESTINY-Breast04

The safety of ENHERTU was evaluated in 371 patients with unresectable or metastatic HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who received ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast04 *[see Clinical Studies (14.2)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 8 months (range: 0.2 to 33) for patients who received ENHERTU.

Serious adverse reactions occurred in 28% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were ILD/pneumonitis, pneumonia, dyspnea, musculoskeletal pain, sepsis, anemia, febrile neutropenia, hypercalcemia, nausea, pyrexia, and vomiting. Fatalities due to adverse reactions occurred in 4.0% of patients including ILD/pneumonitis (3 patients); sepsis (2 patients); and ischemic colitis, disseminated intravascular coagulation, dyspnea, febrile neutropenia, general physical health deterioration, pleural effusion, and respiratory failure (1 patient each).

ENHERTU was permanently discontinued in 16% of patients, of which ILD/pneumonitis accounted for 8%. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 39% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, fatigue, anemia, leukopenia, COVID-19, ILD/pneumonitis, increased transaminases, and hyperbilirubinemia. Dose reductions occurred in 23% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, thrombocytopenia, and neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, fatigue, decreased platelet count, alopecia, vomiting, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, constipation, increased blood alkaline phosphatase, decreased appetite, musculoskeletal pain, diarrhea, and decreased blood potassium.

Tables 14 and 15 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Breast04.

Table 14: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast04

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=371		Chemotherapy N=172	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	76	4.6	30	0
Vomiting	40	1.6	13	0
Constipation	34	0.8	22	0
Diarrhea	27	1.3	22	1.7
Abdominal pain[a]	18	0.5	13	0
Stomatitis[b]	13	0.3	12	0.6
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	54	9	48	4.7
Pyrexia	12	0.3	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	40	0	33	0
Rash[d]	13	0	23	4.7
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	32	2.4	19	1.2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[e]	32	1.3	31	0.6
Investigations				
Decreased weight	16	0.3	8	0
Vascular Disorders				
Hemorrhage[f]	16	0	3.5	0
Nervous System Disorders				
Headache[g]	15	0.3	6	0
Peripheral neuropathy[h]	13	0	29	5
Dizziness[i]	11	0.5	6	0
Infections and Infestations				
Upper respiratory tract infection[j]	14	0.3	5	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Interstitial lung disease[k]	12	1.3	0.6	0
Dyspnea	10	1.3	9	1.2

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including abdominal pain, abdominal discomfort, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
b Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, and pharyngeal inflammation
c Including fatigue, asthenia, and malaise

d Including rash, pustular rash, pruritic rash, maculo-papular rash, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, papular rash, macular rash, eczema, erythema multiforme, dermatitis, urticarial dermatitis, drug eruption, and dermatitis bullous
e Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, arthralgia, noncardiac chest pain, musculoskeletal stiffness, arthritis, spinal pain, and neck pain
f Including esophageal varices, hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, epistaxis, hematuria, conjunctival hemorrhage, vaginal hemorrhage, gingival bleeding, genital hemorrhage, eye hemorrhage, hemoptysis, hemorrhagic cystitis, pharyngeal hemorrhage, rectal hemorrhage, upper gastrointestinal hemorrhage, and esophageal hemorrhage
g Including headache and migraine
h Including peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paresthesia, hypoesthesia, dysesthesia, and neuralgia
i Including dizziness, postural dizziness, and vertigo
j Including upper respiratory tract infection, influenza, influenza-like illness, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, and rhinitis
k Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD for ENHERTU: interstitial lung disease, pneumonitis, organizing pneumonia, pneumonia, and radiation pneumonitis.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients treated with ENHERTU:

- *Nervous System Disorders:* dysgeusia (10%)
- *Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* cough (10%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal distension (5%), gastritis (2.7%), flatulence (2.4%)
- *Eye Disorders:* blurred vision (4.9%) [including blurred vision and visual impairment]
- *Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* pruritus (3.2%) and skin hyperpigmentation (2.7%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, and pigmentation disorder]
- *Metabolism and Nutrition Disorders:* dehydration (1.9%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (1.1%)
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion-related reactions (0.5%) [including injection-site reaction and chills]

Table 15: Selected Laboratory Abnormalities in Patients in DESTINY-Breast04

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=371		Chemotherapy N=172	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology				
Decreased white blood cell count	70	9	78	25
Decreased hemoglobin	64	8	53	6
Decreased neutrophil count	64	14	73	38
Decreased lymphocyte count	55	18	40	11
Decreased platelet count	44	6	21	0.6
Chemistry				
Increased aspartate aminotransferase	38	2.2	38	4.1
Increased alanine aminotransferase	36	0.8	38	4.1
Increased blood alkaline phosphatase	34	0.3	24	0
Decreased blood potassium	25	3.3	17	1.2
Increased blood bilirubin	16	2.7	15	0.6
Increased blood creatinine	15	1.1	9	0.6

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.

HER2-Mutant Unresectable or Metastatic NSCLC

DESTINY-Lung02 evaluated two dose levels (5.4 mg/kg [n=101] and 6.4 mg/kg [n=50]); however, only the results for the recommended dose of 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks are described below due to increased toxicity observed with the higher dose in patients with NSCLC, including ILD/pneumonitis.

The safety of ENHERTU was evaluated in 101 patients in DESTINY-Lung02 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg intravenously once every three weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Nineteen percent of patients were exposed for greater than 6 months. The median age was 59 years (range 30 to 83); 64% were female; 23% were White, 64% were Asian, and 14% were other races.

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were ILD/pneumonitis, thrombocytopenia, dyspnea, nausea, pleural effusion, and increased troponin I. Fatality occurred in 1 patient with suspected ILD/pneumonitis (1%).

ENHERTU was permanently discontinued due to an adverse reaction in 8% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of ENHERTU were ILD/pneumonitis, diarrhea, decreased blood potassium, hypomagnesemia, myocarditis, and vomiting.

Dose interruptions of ENHERTU due to adverse reactions occurred in 23% of patients. Adverse reactions which required dose interruption (>2%) included neutropenia and ILD/pneumonitis.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 11% of patients.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were nausea, decreased white blood cell count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, decreased albumin, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, fatigue, constipation, decreased appetite, vomiting, increased alkaline phosphatase, and alopecia.

Tables 16 and 17 summarize common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in DESTINY-Lung02.

Table 16: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC in DESTINY-Lung02

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	61	3
Constipation	31	1
Vomiting[a]	26	2
Diarrhea	19	1
Stomatitis[b]	12	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[c]	32	4
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	30	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Alopecia	21	0

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[d]	15	1

Events were graded using NCI CTCAE version 5.0.
a Including vomiting and retching
b Including mucosal inflammation and stomatitis
c Including asthenia, fatigue, and malaise
d Including back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain, arthralgia, musculoskeletal pain, myalgia, and pain in extremity

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders:* interstitial lung disease (6%) [including interstitial lung disease that was adjudicated as drug-induced ILD including pneumonitis, interstitial lung disease, pulmonary toxicity, and respiratory failure], dyspnea (5%), and epistaxis (3%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal pain (9%) [including abdominal discomfort, abdominal pain, and upper abdominal pain]
- *Skin and Subcutaneous Disorders:* rash (3%) [including rash and maculo-papular rash]
- *Infections and Infestations:* upper respiratory tract infection (4%) [including upper respiratory tract infection, pharyngitis, and laryngitis]
- *Nervous System Disorders:* headache (4%) [including headache and migraine]

Table 17: Select Laboratory Abnormalities in Patients with Unresectable or Metastatic HER2-Mutant NSCLC in DESTINY-Lung02

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N=101[a]	
	All Grades[b] %	Grades 3 or 4[b] %
Hematology[c]		
Decreased white blood cell count	60	4
Decreased hemoglobin	58	10
Decreased neutrophil count	52	12
Decreased lymphocyte count	43	16
Decreased platelet count	40	4
Chemistry		
Decreased albumin	39	0
Increased aspartate aminotransferase	35	1
Increased alanine aminotransferase	34	2
Increased alkaline phosphatase	22	0
Decreased blood potassium	17	2

a Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
b Frequencies were based on NCI CTCAE v.5.0 grade-derived laboratory abnormalities.
c The denominator used to calculate the rate varied from 98 to 99 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The safety of ENHERTU was evaluated in 187 patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma in DESTINY-Gastric01 *[see Clinical Studies (14.4)]*. Patients intravenously received at least one dose of either ENHERTU (N=125) 6.4 mg/kg once every three weeks or either irinotecan (N=55) 150 mg/m^2 biweekly or paclitaxel (N=7) 80 mg/m^2 weekly for 3 weeks. The median duration of treatment was 4.6 months (range: 0.7 to 22.3) in the ENHERTU group and 2.8 months (range: 0.5 to 13.1) in the irinotecan/paclitaxel group.

Serious adverse reactions occurred in 44% of patients receiving ENHERTU 6.4 mg/kg. Serious adverse reactions in >2% of patients who received ENHERTU were decreased appetite, ILD, anemia, dehydration, pneumonia, cholestatic jaundice, pyrexia, and tumor hemorrhage. Fatalities due to adverse reactions occurred in 2.4% of patients: disseminated intravascular coagulation, large intestine perforation, and pneumonia occurred in one patient each (0.8%).

ENHERTU was permanently discontinued in 15% of patients, of which ILD accounted for 6%.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 62% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were neutropenia, anemia, decreased appetite, leukopenia, fatigue, thrombocytopenia, ILD, pneumonia, lymphopenia, upper respiratory tract infection, diarrhea, and decreased blood potassium.

Dose reductions occurred in 32% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were neutropenia, decreased appetite, fatigue, nausea, and febrile neutropenia.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased hemoglobin, decreased white blood cell count, decreased neutrophil count, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, nausea, decreased appetite, increased aspartate aminotransferase, fatigue, increased blood alkaline phosphatase, increased alanine aminotransferase, diarrhea, decreased blood potassium, vomiting, constipation, increased blood bilirubin, pyrexia, and alopecia.

Tables 18 and 19 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities observed in patients receiving ENHERTU 6.4 mg/kg in DESTINY-Gastric01.

Table 18: Adverse Reactions in ≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4 of Patients Receiving ENHERTU in DESTINY-Gastric01

	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
Adverse Reactions	**All Grades %**	**Grades 3 or 4 %**	**All Grades %**	**Grades 3 or 4 %**
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	63	4.8	47	1.6
Diarrhea	32	2.4	32	1.6
Vomiting	26	0	8	0
Constipation	24	0	23	0
Abdominal pain[a]	14	0.8	15	3.2
Stomatitis[b]	11	1.6	4.8	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	60	17	45	13
Dehydration	6	2.4	3.2	1.6

Adverse Reactions	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Blood and Lymphatic System Disorders				
Febrile neutropenia	4.8	4.8	3.2	3.2
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	55	9	44	4.8
Pyrexia	24	0	16	0
Peripheral edema	10	0	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Alopecia	22	0	15	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Interstitial lung disease[d]	10	2.4	0	0
Hepatobiliary Disorders				
Abnormal hepatic function	8	3.2	1.6	1.6

Events were graded using NCI CTCAE version 4.03.
[a] Including abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, lower abdominal pain, and upper abdominal pain
[b] Including stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, and oral mucosal blistering
[c] Including fatigue, asthenia, and malaise
[d] Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD: pneumonitis, interstitial lung disease, respiratory failure, organizing pneumonia, acute respiratory failure, lung infiltration, lymphangitis, and alveolitis.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Cardiac Disorders:* asymptomatic left ventricular ejection fraction decrease (8%) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- *Infections and Infestations:* pneumonia (6%)
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications:* infusion-related reactions (1.6%)

Table 19: Selected Laboratory Abnormalities Occurring in Patients Receiving ENHERTU in DESTINY-Gastric01

Laboratory Parameter	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology				
Decreased hemoglobin	75	38	55	23
Decreased white blood cell count	74	29	53	13
Decreased neutrophil count	72	51	45	23
Decreased lymphocyte count	70	28	53	12
Decreased platelet count	68	12	12	5
Chemistry				
Increased aspartate aminotransferase	58	9	32	8

Laboratory Parameter	ENHERTU 6.4 mg/kg N=125		Irinotecan or Paclitaxel N=62	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Increased blood alkaline phosphatase	54	8	34	10
Increased alanine aminotransferase	47	9	17	1.7
Decreased blood potassium	30	4.8	18	8
Increased blood bilirubin	24	7	5	3.4

Percentages were calculated using patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.
Frequencies were based on NCI CTCAE v.4.03 grade-derived laboratory abnormalities.

HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

The safety of ENHERTU was evaluated in 347 adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+) solid tumors who received ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-Breast01, DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02 *[see Clinical Studies (14.1 and 14.5)]*. ENHERTU was administered by intravenous infusion once every three weeks. The median duration of treatment was 8.3 months (range 0.7 to 30.2).

The median age was 60 years (range 23 to 96); 74% were female; 51% were White, 42% were Asian, 2.9% were Black or African American, 3.5% were of Hispanic or Latino ethnicity; and 40% had an ECOG performance status 0 and 41% had an ECOG performance status of 1.

Serious adverse reactions occurred in 34% of patients receiving ENHERTU. Serious adverse reactions in >1% of patients who received ENHERTU were sepsis, pneumonia, vomiting, urinary tract infection, abdominal pain, nausea, pneumonitis, pleural effusion, hemorrhage, COVID-19, fatigue, acute kidney injury, anemia, cellulitis, and dyspnea. Fatalities due to adverse reactions occurred in 6.3% of patients including ILD/pneumonitis (2.3%), cardiac arrest (0.6%), COVID-19 (0.6%), and sepsis (0.6%). The following events occurred in one patient each (0.3%): acute kidney injury, cerebrovascular accident, general physical health deterioration, pneumonia, and hemorrhagic shock.

ENHERTU was permanently discontinued in 15% of patients, of which ILD/pneumonitis accounted for 10%.

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 48% of patients. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose interruption were decreased neutrophil count, anemia, COVID-19, fatigue, decreased white blood cell count, and ILD/pneumonitis.

Dose reductions occurred in 27% of patients treated with ENHERTU. The most frequent adverse reactions (>2%) associated with dose reduction were fatigue, nausea, decreased neutrophil count, ILD/pneumonitis, and diarrhea.

The most common (≥20%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased white blood cell count, nausea, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, fatigue, decreased lymphocyte count, decreased platelet count, increased aspartate aminotransferase, increased alanine aminotransferase, increased blood alkaline phosphatase, vomiting, decreased appetite, alopecia, diarrhea, decreased blood potassium, constipation, decreased sodium, stomatitis, and upper respiratory tract infection.

Tables 20 and 21 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities in DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-Breast01, and DESTINY-CRC02.

Table 20: Common Adverse Reactions (≥10% All Grades or ≥2% Grades 3 or 4) in HER2-positive (IHC 3+) Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast01, DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N= 347	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	69	7
Vomiting	35	3.5
Diarrhea	31	4.3
Constipation	28	0.6
Stomatitis[a]	20	0.9
Abdominal pain[b]	18	2
Dyspepsia	12	0.3
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[c]	59	10
Pyrexia	11	0
Edema[d]	11	0.6
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	34	2.6
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Alopecia	34	0.3
Rash[e]	13	0.6
Infections and Infestations		
Upper respiratory tract infection[f]	20	0
Pneumonia	6	2.3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[g]	19	0.3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough[h]	18	0
Interstitial lung disease[i]	16	0.6
Dyspnea[j]	12	1.7

Adverse Reactions	ENHERTU 5.4 mg/kg N= 347	
	All Grades %	Grade 3 or 4 %
Nervous System Disorders		
Headache[k]	15	0
Investigations		
Decreased weight	10	0.3

[a] Including stomatitis, mucosal inflammation, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion, oral mucosal blistering, oral mucosal eruption, tongue ulceration, cheilitis.
[b] Including abdominal discomfort, abdominal pain, lower abdominal pain, upper abdominal pain, gastrointestinal pain.
[c] Including fatigue, asthenia, malaise, lethargy.
[d] Including peripheral edema, edema, localized edema, face edema, skin edema, periorbital edema, eyelid edema
[e] Including rash, pustular rash, maculo-papular rash, papular rash, macular rash, pruritic rash dermatitis acneiform, dermatitis, eczema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.
[f] Including influenza, influenza-like illness, upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, rhinitis, laryngitis.
[g] Including back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, limb discomfort.
[h] Including cough, productive cough, upper-airway cough syndrome
[i] Interstitial lung disease includes events that were adjudicated as drug-induced ILD: pneumonitis, ILD, organizing pneumonia, respiratory failure, acute respiratory failure, alveolitis, lung opacity, lymphangitis, pneumonia, bacterial pneumonia, pulmonary fibrosis, and radiation pneumonitis. Grade 5 adjudicated drug-induced ILD events were pneumonitis, respiratory failure, acute respiratory failure, lymphangitis, pulmonary fibrosis.
[j] Including dyspnea, exertional dyspnea
[k] Including migraine, headache, sinus headache.

Other clinically relevant adverse reactions reported in less than 10% of patients were:

- *Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:* epistaxis (9%)
- *Nervous System Disorders:* dizziness (9%) [including dizziness, postural dizziness, and vertigo] and dysgeusia (6%)
- *Skin and Subcutaneous Disorders:* pruritus (5%) and skin hyperpigmentation (4.3%) [including skin hyperpigmentation, skin discoloration, pigmentation disorder]
- *Eye Disorders*: blurred vision (4%) [including blurred vision, visual impairment]
- *Metabolism and Nutrition Disorders*: dehydration (3.2%)
- *Gastrointestinal Disorders:* abdominal distension (2.6%), flatulence (1.7%) and gastritis (0.9%)
- *Blood and Lymphatic System Disorders:* febrile neutropenia (1.7%)
- *Injury, Poisoning, and Procedural Complications*: infusion-related reactions (1.4%) [including administration related reaction, anaphylactic reaction, hypersensitivity, infusion-related reaction and infusion-related hypersensitivity reaction]

Table 21: Selected Laboratory Abnormalities in HER2-positive (IHC 3+) Patients Treated with ENHERTU in DESTINY-Breast01, DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N= 347[a]	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Hematology		
Decreased white blood cell count	75	11
Decreased hemoglobin	67	10
Decreased neutrophil count	66	21
Decreased lymphocyte count	58	21

Laboratory Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg N= 347[a]	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Decreased platelet count	51	7
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase	45	1.5
Increased alanine aminotransferase	44	1.5
Increased blood alkaline phosphatase	36	1.2
Decreased blood potassium	29	6
Decreased sodium	22	2.9
Increased blood bilirubin	15	0.6
Increased blood creatinine	14	0.6

[a] Percentages were calculated using the number of patients with worsening laboratory values from baseline and the number of patients with both baseline and post-treatment measurements as the denominator.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports, use of a HER2-directed antibody during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities, and neonatal death (*see Data*). Based on its mechanism of action, the topoisomerase inhibitor component of ENHERTU, DXd, can also cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman because it is genotoxic and targets actively dividing cells *[see Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Advise patients of the potential risks to a fetus.

There are clinical considerations if ENHERTU is used in pregnant women, or if a patient becomes pregnant within 7 months after the last dose of ENHERTU (*see Clinical Considerations*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor women who received ENHERTU during pregnancy or within 7 months prior to conception for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, perform fetal testing that is appropriate for gestational age and consistent with community standards of care.

Data

Human Data

There are no available data on the use of ENHERTU in pregnant women. In postmarketing reports in pregnant women receiving a HER2-directed antibody, cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal

abnormalities, and neonatal death have been reported. These case reports described oligohydramnios in pregnant women who received a HER2-directed antibody either alone or in combination with chemotherapy. In some case reports, amniotic fluid index increased after use of a HER2-directed antibody was stopped.

Animal Data

There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no data regarding the presence of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiation of ENHERTU.

Contraception

Females

ENHERTU can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Based on findings in animal toxicity studies, ENHERTU may impair male reproductive function and fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ENHERTU have not been established in pediatric patients.
Animal Data

Juvenile animal studies have not been conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki. In a six-week repeat-dose toxicity study in rats, intravenous administration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki resulted in incisor tooth toxicity including single cell necrosis in the base area (e.g., ameloblasts, odontoblasts) and degeneration of the enamel at ≥60 mg/kg (approximately ≥9 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC), abnormal formation or hypoplasia of the dentin, hemorrhage in the sub-enamel organ tissue, and focal lack of the cementum at 197 mg/kg (approximately 19 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC). Degeneration of the enamel organ, abnormal dentin formation, hemorrhage in the sub-enamel organ tissue, focal lack of the cementum, and root fracture were observed at 197 mg/kg following a 9-week recovery period.

8.5 Geriatric Use

ENHERTU as Monotherapy

Of the 2355 patients with HER2-positive, HER2-low, or HER2-ultralow breast cancer treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, 23% were 65 years or older and 5% were 75 years or older. No overall differences in efficacy within clinical studies were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients aged 65 years or older (55%) as compared to younger patients (50%).

Of the 101 patients with HER2-mutant unresectable or metastatic NSCLC treated with ENHERTU 5.4 mg/kg, 40% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

Of the 125 patients with HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma treated with ENHERTU 6.4 mg/kg in DESTINY-Gastric01, 56% were 65 years or older and 14% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

Of the 192 patients with HER2-positive (IHC 3+) unresectable or metastatic solid tumors treated with ENHERTU 5.4 mg/kg in DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01 or DESTINY-CRC02, 39% were 65 years or older and 9% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

ENHERTU in Combination with Pertuzumab

In patients with HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer treated with ENHERTU 5.4 mg/kg in combination with pertuzumab (N=431), 17% were 65 years or older and 3% were 75 years or older. No overall differences in efficacy or safety were observed between patients ≥65 years of age compared to younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment of ENHERTU is required in patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥60 and <90 mL/min) or moderate (CLcr ≥30 and <60 mL/min) renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis has been observed in patients with moderate renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.1)].* Monitor patients with moderate renal impairment more frequently. The recommended dosage of ENHERTU has not been established for patients with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

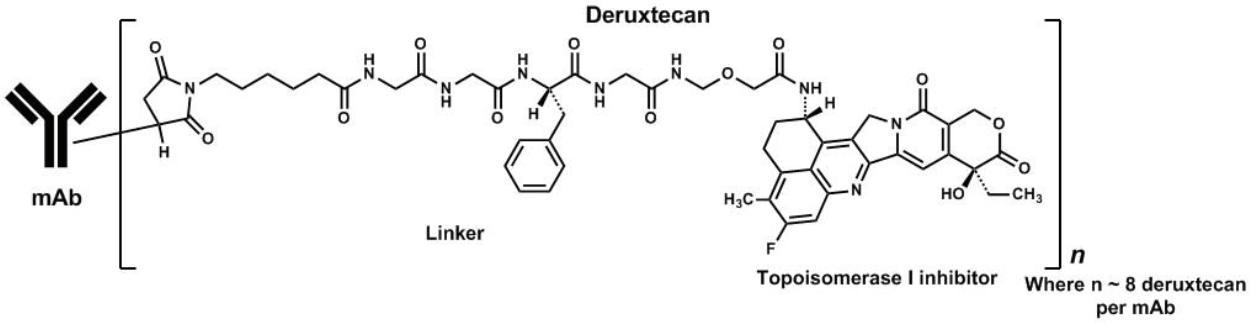
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of ENHERTU is required in patients with mild (total bilirubin ≤ULN and any AST >ULN or total bilirubin >1 to 1.5 times ULN and any AST) or moderate (total bilirubin >1.5 to 3 times ULN and any AST) hepatic impairment. In patients with moderate hepatic impairment, due to potentially increased exposure, closely monitor for increased toxicities related to the topoisomerase inhibitor, DXd *[see Dosage and Administration (2.3)].* The recommended dosage of ENHERTU has not been established for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin >3 times ULN and any AST) *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

11 DESCRIPTION

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is a HER2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is an antibody-drug conjugate (ADC) composed of three components: 1) a humanized anti-HER2 IgG1 monoclonal antibody (mAb), covalently linked to 2) a topoisomerase inhibitor, via 3) a tetrapeptide-based cleavable linker. Deruxtecan is composed of a protease-cleavable maleimide tetrapeptide linker and the topoisomerase inhibitor, DXd, which is an exatecan derivative.

The antibody is produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology, and the topoisomerase inhibitor and linker are produced by chemical synthesis. Approximately 8 molecules of deruxtecan are attached to each antibody molecule. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki has the following structure:



ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a sterile, white to yellowish white, preservative-free lyophilized powder in single-dose vials. Each vial delivers 100 mg of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, L-histidine (4.45 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (20.2 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), and sucrose (450 mg). Following reconstitution with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP, the resulting concentration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is 20 mg/mL with a pH of 5.5. The resulting solution is administered by intravenous infusion following dilution.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is a HER2-directed antibody-drug conjugate. The antibody is a humanized anti-HER2 IgG1. The small molecule, DXd, is a topoisomerase I inhibitor attached to the antibody by a cleavable linker. Following binding to HER2 on tumor cells, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki undergoes internalization and intracellular linker cleavage by lysosomal enzymes. Upon release, the membrane-permeable DXd causes DNA damage and apoptotic cell death.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationships

Exposure relationship for efficacy has not been fully characterized. Higher systemic exposure to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was associated with a higher incidence rate of any grade ILD.

Cardiac Electrophysiology

The administration of multiple doses of ENHERTU 6.4 mg/kg every 3 weeks did not show a large mean effect (i.e., >20 ms) on the QTc interval in an open-label, single-arm study in 51 patients with metastatic HER2-positive cancer.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was evaluated in patients with cancer. Following a single dose, exposures (C_{max} and AUC) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and released topoisomerase inhibitor (DXd) increased proportionally over a dose range of 3.2 mg/kg to 8 mg/kg (approximately 0.6 to 1.5 times the recommended dose in breast cancer, NSCLC, and HER2-positive (IHC 3+) solid tumors and 0.5 to 1.25 times the recommended dose in gastric cancer).

At the recommended dosage of ENHERTU for patients with metastatic breast cancer, NSCLC, and HER2-positive (IHC 3+) solid tumors, the geometric mean (coefficient of variation [CV]%) C_{max} of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 132 µg/mL (20%) and 4.7 ng/mL (48%), respectively, and the AUC of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 772 µg·day/mL (27%) and 29 ng·day/mL (48%), respectively. Accumulation of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was approximately 35% at steady-state (Cycle 3).

At the recommended dosage of ENHERTU for patients with HER2-positive gastric cancer, the geometric mean $C_{max,ss}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 126 µg/mL (18%) and 5.2 ng/mL (42%), respectively, and the AUC_{ss} of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki and DXd were 743 µg·day/mL (26%) and 33 ng·day/mL (43%), respectively. Accumulation of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was approximately 39% at steady-state (Cycle 3).

Distribution

The estimated volume of distribution of the central compartment (V_c) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 2.68 L.

DXd plasma protein binding is approximately 97% and the blood-to-plasma ratio is approximately 0.6, in vitro.

Elimination

The median elimination half-life ($t_{1/2}$) of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is 5.4-5.7 days. The estimated systemic clearance of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki was 0.41 L/day.

The median elimination half-life ($t_{1/2}$) of DXd is 5.4-6.1 days. The estimated systemic clearance of DXd was 18.3 L/h.

Metabolism

The humanized HER2 IgG1 monoclonal antibody is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

In vitro, DXd is primarily metabolized by CYP3A4.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or DXd were observed for age (20-96 years); race (Asian vs Non-Asian), including White, and Black or African American; sex; body weight (27.3-125.4 kg); tumor types; mild hepatic impairment; mild or moderate renal impairment.

The pharmacokinetics of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or DXd in patients with moderate to severe hepatic impairment or severe renal impairment is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Effect of CYP3A Inhibitors on DXd: Coadministration of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, with multiple doses of ENHERTU increased steady state $AUC_{0\text{-}17\ days}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki by 11% and DXd by 18%. The impact of these changes is not clinically meaningful.

Effect of OATP Inhibitors on DXd: Coadministration of ritonavir, a dual inhibitor of OATP1B/CYP3A, with multiple doses of ENHERTU increased steady state $AUC_{0\text{-}17\ days}$ of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki by 19% and DXd by 22%. The impact of these changes is not clinically meaningful.

In Vitro Studies

Effects of DXd on CYP Enzymes: DXd does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A nor induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A.

Effects of DXd on Transporters: At clinically relevant concentrations (steady-state C_{max} of ~0.2 µmol/L), DXd has a low potential to inhibit OAT1 (IC_{50} value of 12.7 µmol/L), OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 (IC_{50} value of 14.4 µmol/L), OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, or BSEP transporters.

Effects of Other Drugs on DXd: DXd is a substrate of OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, P-gp, MRP1, and BCRP.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki or of other fam-trastuzumab deruxtecan products.

Among patients who received ENHERTU as a single agent over a 6 to 9 month treatment period in 13 clinical trials, anti-fam-trastuzumab deruxtecan-nxki antibodies developed in 2.2% (49/2,231) of patients who received ENHERTU 5.4 mg/kg

every three weeks and in 2.6% (21/793) of patients who received ENHERTU 6.4 mg/kg every three weeks. Among patients who received ENHERTU (5.4 mg/kg every three weeks) in combination with pertuzumab for a median of 16 months in 2 clinical trials, anti-fam-trastuzumab deruxtecan-nxki antibodies developed in 7.7% (33/426) of patients.

These anti-drug antibodies have no clinically significant effect on the pharmacokinetics or safety of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki. Because of the low occurrence of anti-drug antibodies, the effect of antibodies on the effectiveness of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki products is unknown.

Among patients with anti-drug antibodies, neutralizing antibodies against fam-trastuzumab deruxtecan-nxki were detected in 6% (4/70) of patients who received ENHERTU as a single agent (5.4 mg/kg or 6.4 mg/kg every 3 weeks) and in 18% (6/33) of patients who received ENHERTU (5.4 mg/kg every 3 weeks) in combination with pertuzumab.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki.

The topoisomerase inhibitor component of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, DXd, was clastogenic in both an in vivo rat bone marrow micronucleus assay and an in vitro Chinese hamster lung chromosome aberration assay and was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation assay.

Fertility studies have not been conducted with fam-trastuzumab deruxtecan-nxki. In a six-week repeat-dose toxicity study in rats, intravenous administration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki resulted in spermatid retention at 20 mg/kg and 60 mg/kg (approximately 4 and 9 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC, respectively). Decreased testes and epididymides weights, tubular atrophy/degeneration in testes, and reduced sperm count in epididymides were observed at a dose of 197 mg/kg (19 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC). In a three-month repeat-dose toxicity study in monkeys, intravenous administration of fam-trastuzumab deruxtecan-nxki resulted in decreased numbers of round spermatids in the testes at seminiferous tubule stages V to VI at ≥30 mg/kg (≥7 times the human recommended dose of 5.4 mg/kg based on AUC). Evidence of reversibility was observed in monkeys by the end of a three-month recovery period.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast09

The efficacy of ENHERTU in combination with pertuzumab was evaluated in DESTINY-Breast09 (NCT04784715), a randomized, three-arm, multicenter, global study that enrolled 1157 adult patients with HER2-positive advanced, or metastatic breast cancer who had not received prior chemotherapy or HER2-targeted therapy or had received neoadjuvant or adjuvant HER2-targeted therapy more than 6 months before the diagnosis of advanced or metastatic disease. A single line of prior endocrine therapy was permitted for advanced or metastatic breast cancer. HER2 expression was confirmed at a central laboratory using PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody and HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive.

Patients were excluded for a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with symptomatic brain metastases, or ECOG performance status >1, and patients with a history of clinically significant cardiac disease.

Patients were randomized 1:1:1 to receive either, ENHERTU 5.4 mg/kg plus pertuzumab (N=383), THP (taxane [docetaxel or paclitaxel], trastuzumab, and pertuzumab) (N=387), or an investigational therapy (N=387) by intravenous infusion every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Patients with hormone receptor (HR) positive disease (N=416) were allowed to receive concurrent endocrine therapy after 6 cycles of ENHERTU or after discontinuation of the taxane in the THP arm; this occurred in 13.5% of patients in the ENHERTU in the combination with pertuzumab arm and in 38.3% of patients in the THP arm. Randomization was stratified by prior treatment status (de novo vs recurrent), hormone receptor status, and PIK3CA mutation status.

The major efficacy outcome was progression-free survival (PFS) as assessed by blinded independent central review (BICR) based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1. Additional efficacy outcome measures were overall survival (OS) and confirmed objective response rate (ORR) assessed by BICR.

The median age was 54 years (range: 20-88); 82% were <65 years; 100% were female; 50% of the patients were Asian, 37% were White, 2% were American Indian or Alaska Native, and 3% were Black or African American; 14% were Hispanic or Latino; 8% other or race unknown; 52% had de novo disease and 48% had recurrent disease; 53% were HR-positive and 47% HR-negative; and 31% of patients had a PIK3CA mutation.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS for patients randomized to ENHERTU in combination with pertuzumab compared to THP. Efficacy results are summarized in Table 22 and Figure 1. At the time of the PFS analysis, OS data was not mature with 126 (16%) of patients who died across both study arms in the overall population.

Table 22: Efficacy Results in DESTINY-Breast09

Efficacy Parameter	**ENHERTU 5.4 mg/kg + Pertuzumab N = 383**	**THP[§] N = 387**
Progression-Free Survival (PFS) per BICR		
Number of events (%)	118 (31)	172 (44)
Median, months (95% CI)	40.7 (36.5, NE)	26.9 (21.8, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.44, 0.71)	
p-value[¶]	< 0.0001	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per BICR		
Patients with Measurable Disease at Baseline, N	374	371
ORR (95% CI)[‡]	87 (83, 90)	81 (77, 85)
Complete Response, %	15	8
Partial Response, %	72	73

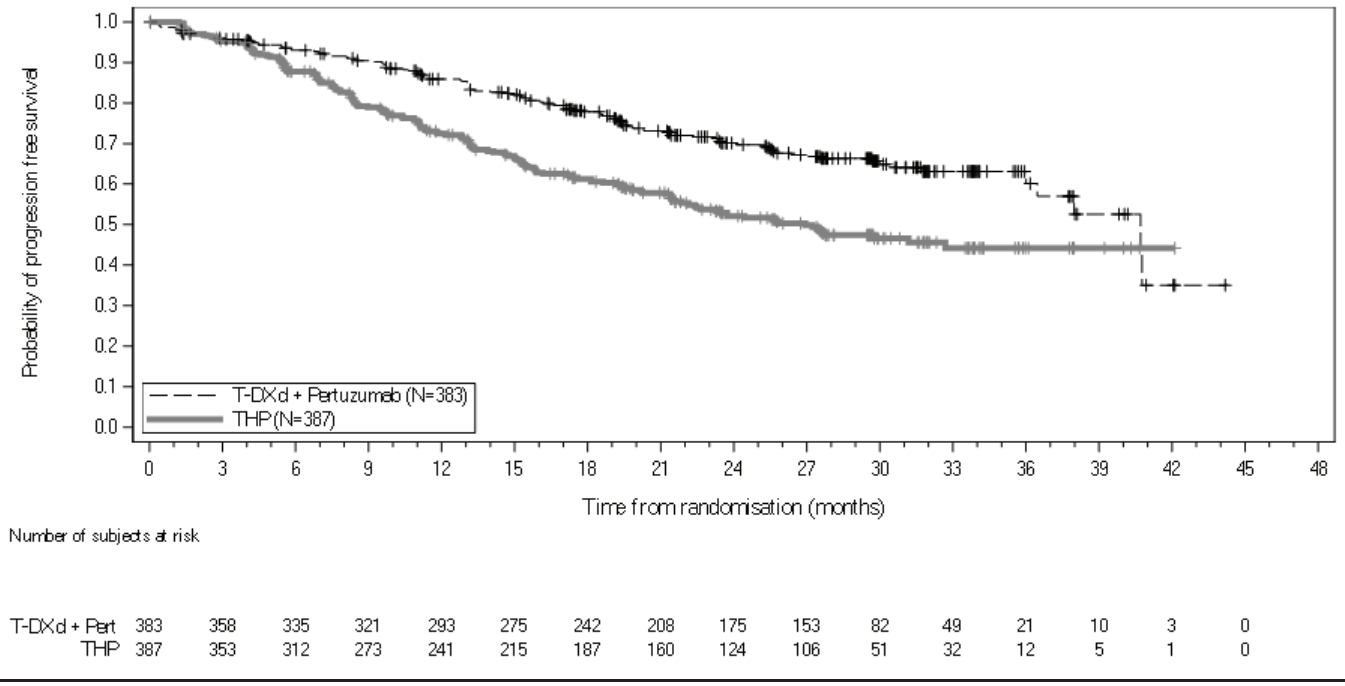
CI = confidence interval; NE = not estimable, N = number

[¶] The stratified log-rank test p-value is compared with the allocated alpha of 0.00043 for this interim analysis (with 73% of the planned number of events for final analysis).

[‡] 95% CI was based on Clopper-Pearson method.

[§] THP = taxane (docetaxel or paclitaxel), trastuzumab,and pertuzumab

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR



Number of subjects at risk

T-DXd + Pert	383	358	335	321	293	275	242	208	175	153	82	49	21	10	3	0
THP	387	353	312	273	241	215	187	160	124	106	51	32	12	5	1	0

DESTINY-Breast03

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast03 (NCT03529110), a multicenter, open-label, randomized trial that enrolled 524 patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who received prior trastuzumab and taxane therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy. HER2 expression was based on archival tissue tested at a central laboratory prior to enrollment with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive. Patients were excluded for a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids, ILD/pneumonitis at screening, or clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated and symptomatic brain metastases, ECOG performance status >1, or prior treatment with an anti-HER2 antibody-drug conjugate in the metastatic setting.

Patients were randomized 1:1 to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=261) or ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N=263) by intravenous infusion every 3 weeks until unacceptable toxicity or disease progression. Randomization was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab, and visceral versus non-visceral disease. Tumor imaging was obtained every 6 weeks and CT/MRI of the brain was mandatory for all patients at baseline. The major efficacy outcomes were progression-free survival (PFS) as assessed by blinded independent central review (BICR) based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 and overall survival (OS). Confirmed objective response rate (ORR) was an additional outcome measure.

The median age was 54 years (range: 20-83); 80% were <65 years; 99.6% were female; 60% were Asian, 27% were White, and 3.6% were Black; 11% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (63%) or 1 (37%) at baseline. Seventy-three percent had visceral disease, 16% had brain metastases at baseline, 52% were hormone receptor positive (HR+), and 48% of patients had received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting. The percentage of patients who had not received prior treatment for metastatic disease was 10%.

Efficacy results are summarized in Table 23 and Figures 2 and 3.

Table 23: Efficacy Results in DESTINY-Breast03

Efficacy Parameter	**ENHERTU 5.4 mg/kg**	**Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg**
Progression-Free Survival (PFS) per BICR		
N	261	263

Efficacy Parameter	ENHERTU 5.4 mg/kg	Ado-trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg
Number of events (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Median, months (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.37)	
p-value†	p< 0.0001	
Overall Survival (OS)		
N	261	263
Number of events (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
Median, months (95% CI)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.47, 0.87)	
p-value§	p=0.0037	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per BICR*		
N	248	241
n (%)	205 (82.7)	87 (36.1)
95% CI	(77.4, 87.2)	(30.0, 42.5)
Complete Response n (%)	39 (15.7)	20 (8.3)
Partial Response n (%)	166 (66.9)	67 (27.8)

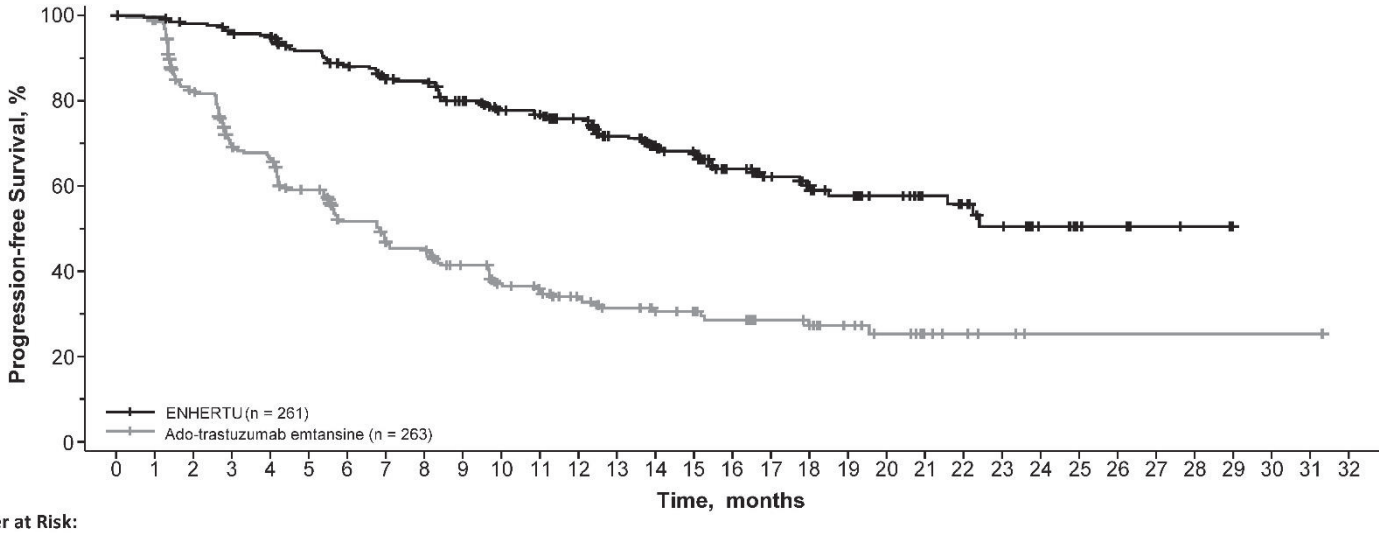
CI = confidence interval; NR = not reached; NE = not estimable

† The stratified log-rank test p-value is compared with the allocated alpha of 0.0002 for this interim analysis (with 73% of the planned number of events for final analysis).

§ The stratified log-rank test p-value is compared with the allocated alpha of 0.013 for this interim analysis (with 68% of the planned number of events for final analysis).

*Analysis was performed based on the patients with measurable disease assessed by BICR at baseline.

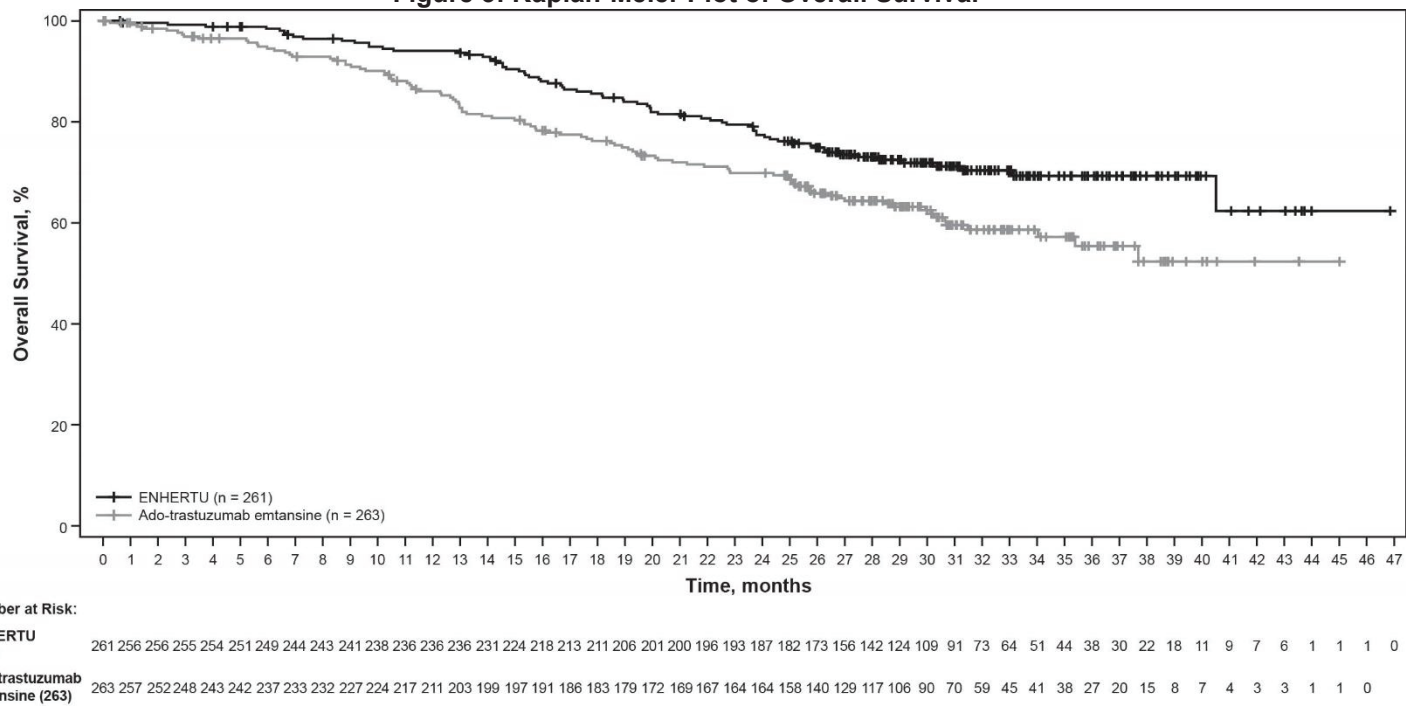
Figure 2: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival per BICR (Intent-to-Treat Analysis Set)



Number at Risk:

ENHERTU (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0
Ado-trastuzumab emtansine (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival



DESTINY-Breast02

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast02 (NCT03523585), a multicenter, open-label, randomized study that enrolled 608 patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who were previously treated with ado-trastuzumab emtansine. HER2 expression was based on archival tissue tested at a central laboratory prior to enrollment with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive. Patients were randomized 2:1 to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=406) by intravenous infusion every 3 weeks or treatment of physician's choice (TPC) (N=202, trastuzumab plus capecitabine or lapatinib plus capecitabine) until unacceptable toxicity or disease progression. Randomization was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab, and visceral versus non-visceral disease. The major efficacy outcomes were PFS as assessed by BICR based on RECIST v1.1 and OS.

The median age was 54 years (range: 22 to 88); 80% were <65 years; 99% were female; 63% were White, 29% were Asian, and 3% were Black or African American; 11% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (57%) or 1 (42%) at baseline. Seventy-eight percent had visceral disease, 18% had brain metastases at baseline, 59% were hormone receptor positive (HR+), and 5% of patients had received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting.

Efficacy results are summarized in Table 24 and Figures 4 and 5.

Table 24: Efficacy Results in DESTINY-Breast02

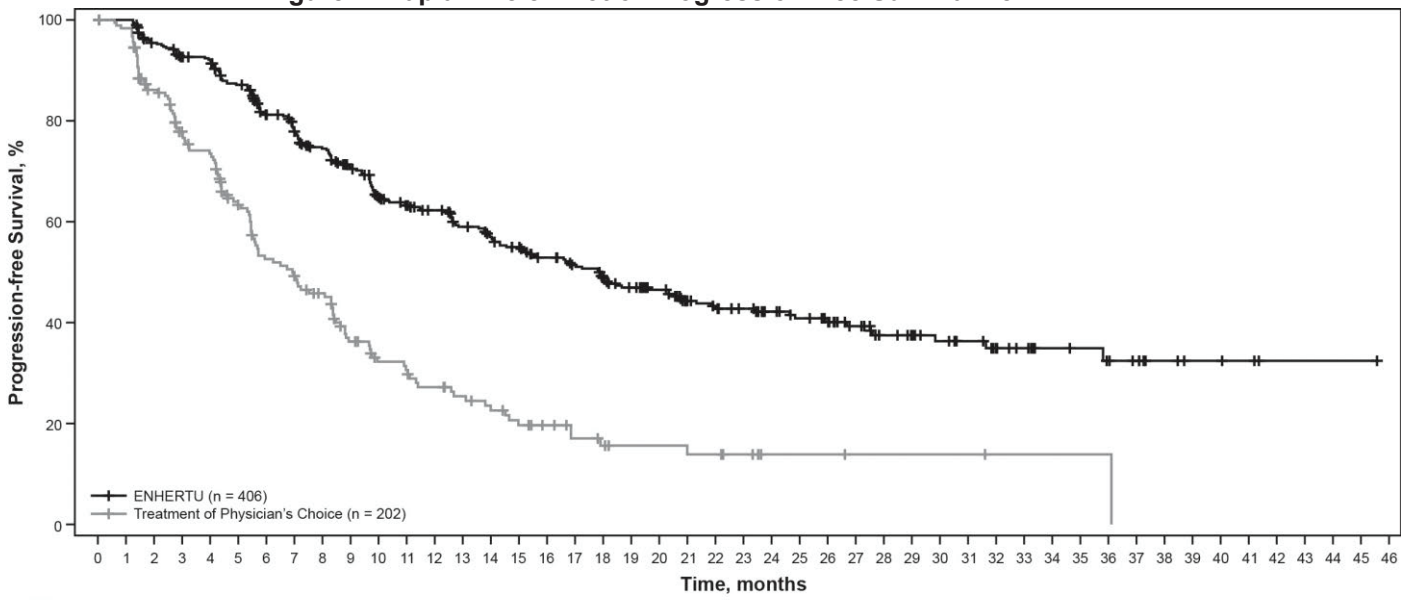
Efficacy Parameter	**ENHERTU N=406**	**Treatment of Physician's Choice N=202**
PFS per BICR		
Number of events (%)	200 (49.3)	125 (61.9)
Median, months (95% CI)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.36 (0.28, 0.45)	

Efficacy Parameter	ENHERTU N=406	Treatment of Physician's Choice N=202
p-value	p<0.0001	
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	143 (35.2)	86 (42.6)
Median, months (95% CI)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.50, 0.86)	
p-value[a]	p=0.0021	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per BICR		
n (%)	283 (69.7)	59 (29.2)
95% CI	(65.0, 74.1)	(23.0, 36.0)
Complete Response n (%)	57 (14.0)	10 (5.0)
Partial Response n (%)	226 (55.7)	49 (24.3)
Duration of Response per BICR		
Median, months (95% CI)	19.6 (15.9, NE)	8.3 (5.8, 9.5)

CI = confidence interval; NE=not estimable

[a] The stratified log-rank test p-value is compared with the allocated alpha of 0.004 for this interim analysis (with 53% of the planned number of events for final analysis)

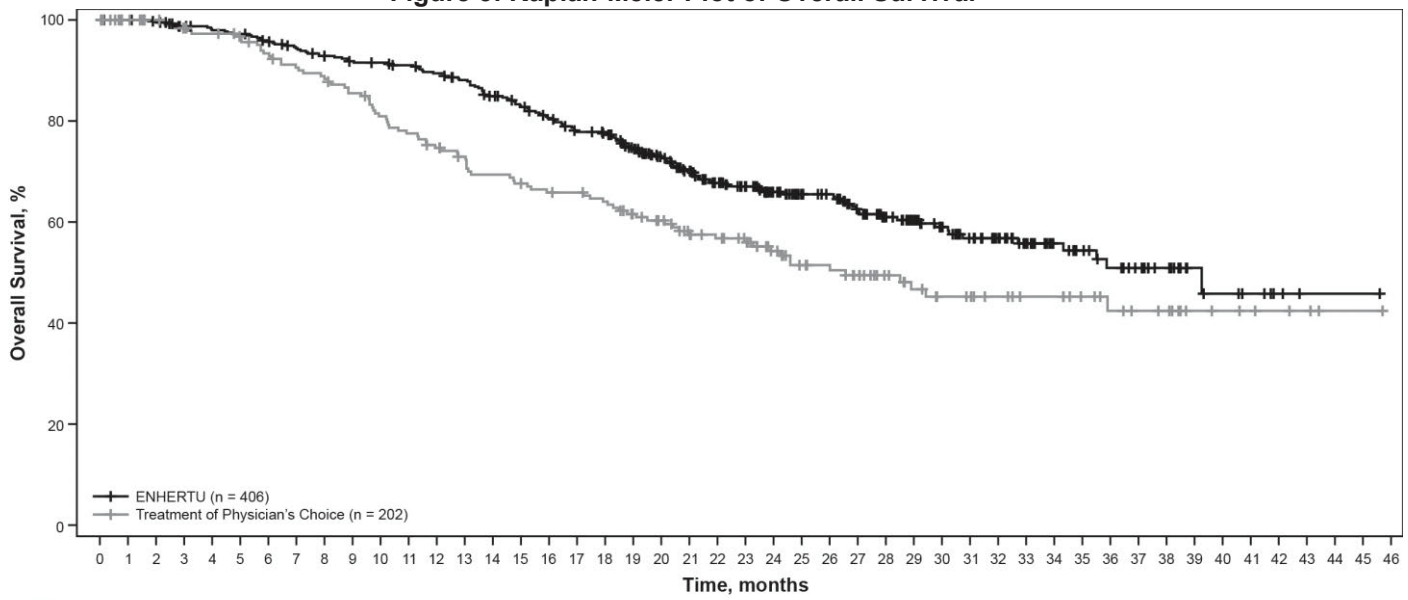
Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival Per BICR



Number at Risk:

| | | |

Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival



Number at Risk:

| | | |

Efficacy Parameter	DESTINY-Breast01 N=184
Complete Response	4.3%
Partial Response	56.0%
Duration of Response* Median, months (95% CI)†	14.8 (13.8, 16.9)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method.
*DOR is based on median duration of follow-up of 11.1 months.
†Median DOR based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI calculated using Brookmeyer-Crowley method.

14.2 HER2-Low and HER2-Ultralow Metastatic Breast Cancer

DESTINY-Breast06

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast06 (NCT04494425), a randomized (1:1), multicenter, open-label study that randomized 866 adult patients with advanced or metastatic HR+ breast cancer with HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) expression as determined by Ventana's PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody assay and evaluated at a central laboratory. HER2-ultralow is defined as membrane staining that is seen in >0 and ≤10% of tumor cells. Patients were eligible if they had disease progression on (a) at least 2 lines of endocrine therapy in the metastatic setting or (b) one line of endocrine therapy in the metastatic setting and demonstrated progression within 24 months of the start of adjuvant endocrine therapy, or within 6 months of starting first line endocrine therapy in combination with a CDK 4/6 inhibitor in the metastatic setting. Patients with prior chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant setting were eligible if they had a disease-free interval greater than 12 months. The study excluded patients with prior chemotherapy for advanced or metastatic disease, patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, uncontrolled or significant cardiovascular disease, untreated and symptomatic brain metastases, or ECOG performance status >1.

Patients were randomized to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=436) by intravenous infusion every three weeks or physician's choice of single agent chemotherapy (N=430, capecitabine 60%, nab-paclitaxel 24%, or paclitaxel 16%). Randomization was stratified by prior CDK4/6 inhibitor use (yes or no), prior taxane use in the non-metastatic setting (yes or no), and HER2 IHC status of tumor samples (IHC 2+/ISH- vs IHC 1+ vs IHC 0 with membrane staining). Treatment with ENHERTU was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measure was PFS in patients with HER2-low breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population, OS in HER2-low patients, and OS in the overall population.

The median age was 57 years (range: 28 to 87); 31% were age 65 or older; 99.9% were female; 53% were White, 35% were Asian, 0.8% were Black or African American, 0.1% were American Indian or Alaska Native, and 7% were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (59%) or 1 (39%) at baseline; 18% were IHC 0 with membrane staining, 55% were IHC 1+, 27% were IHC 2+/ISH-; 67% had liver metastases, 32% had lung metastases, 8% had brain metastases, and 3% had bone-only metastases. Patients had a median of 2 prior lines of endocrine therapy in the metastatic setting (range: 1 to 5) with 17% having 1 and 68% having 2. Eighty-nine percent of patients had prior endocrine therapy in combination with CDK4/6i treatment in the metastatic setting, 41% had prior taxane use in the non-metastatic setting.

Efficacy results are summarized in Table 26 and Figure 6. At the time of the PFS final analysis, overall survival (OS) data was immature, and a total of 335 (39%) of patients had died across both study arms in the overall population.

Table 26: Efficacy Results in DESTINY-Breast06

Efficacy Parameter	HER2-low	Overall Population (HER2-low and HER2-ultralow)

	ENHERTU (N=359)	Chemotherapy (N=354)	ENHERTU (N=436)	Chemotherapy (N=430)
Progression Free Survival (PFS) per BICR				
Number of events (%)	225 (62.7)	232 (65.5)	269 (61.7)	271 (63.0)
Median, months (95% CI)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)[a]		0.64 (0.54, 0.76)[b]	
p-value	<0.0001[a]		<0.0001[b]	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per BICR[c]				
N	326	324	393	389
n (%)	202 (62.0)	114 (35.2)	246 (62.6)	134 (34.4)
95% CI	56.5, 67.3	30.0, 40.7	57.6, 67.4	29.7, 39.4
Complete Response n (%)	9 (2.8)	0	10 (2.5)	0
Partial Response n (%)	193 (59.2)	114 (35.2)	236 (60.1)	134 (34.4)
Duration of Response (DOR) per BICR[c]				
Median, months (95% CI)	14.1 (11.9, 15.9)	8.6 (6.7, 11.3)	14.3 (12.5, 15.9)	8.6 (6.9, 11.5)

CI = confidence interval

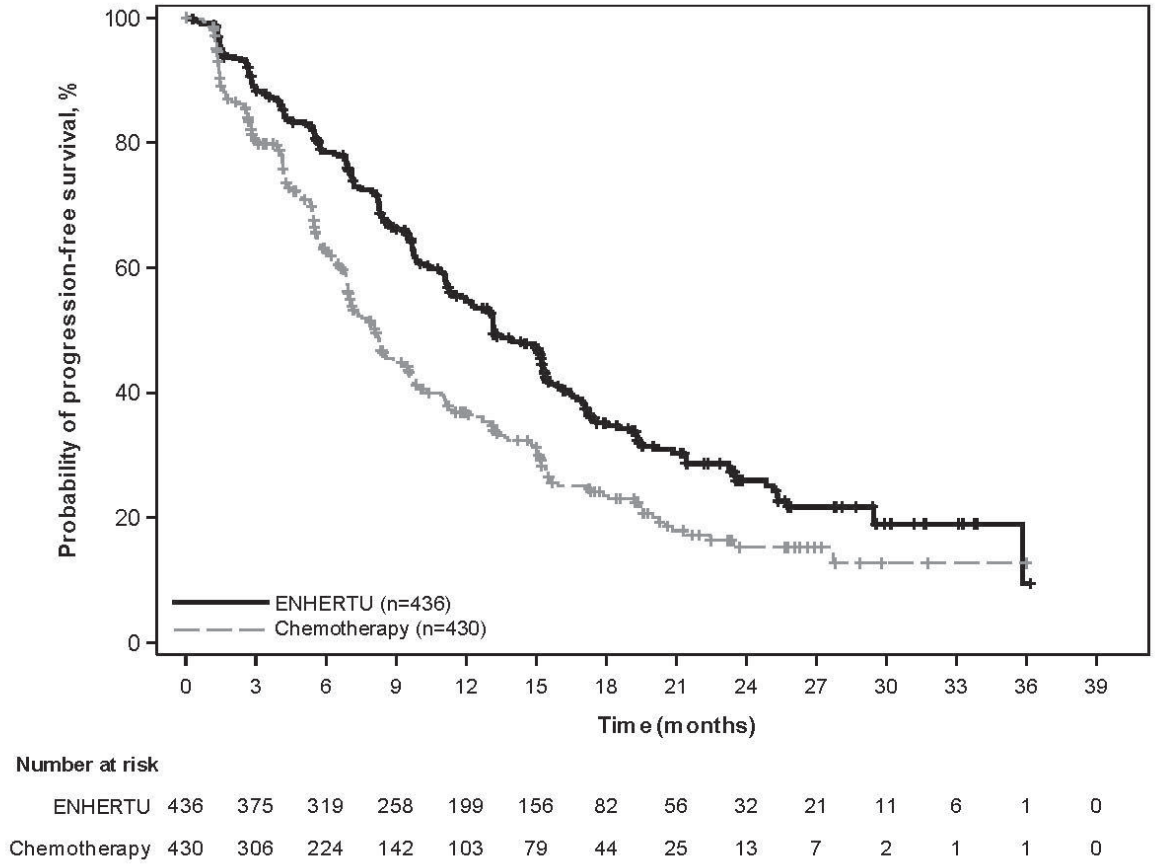
[a] Based on stratified analysis with stratification factors prior CDK4/6 inhibitor use (yes vs no) and HER2 IHC status of tumor samples (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-).

[b] Based on unstratified analysis.

[c] Analysis was performed based on the patients with measurable disease assessed by BICR at baseline.

In an exploratory analysis of the HER2-ultralow subgroup (n=153), median PFS was 15.1 months (95% CI: 10.0, 17.3) in patients randomized to ENHERTU and 8.3 months (95% CI: 5.8, 15.2) in patients randomized to chemotherapy with a hazard ratio of 0.76 (95% CI: 0.49, 1.17). Confirmed ORR (BICR) was 65.7% (95% CI: 53.1, 76.8) and 30.8% (95% CI: 19.9, 43.4) in patients randomized to ENHERTU and chemotherapy and with measurable disease at baseline, respectively. Median DOR was 14.3 months (95% CI: 11.8, not estimable) and 14.1 months (95% CI: 5.9, not estimable) in patients randomized to ENHERTU and chemotherapy, respectively.

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (Overall Population)



Number at risk														
ENHERTU	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Chemotherapy	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

DESTINY-Breast04

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Breast04 (NCT03734029), a randomized, multicenter, open-label study that enrolled 557 adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer. The study included 2 cohorts: 494 hormone receptor-positive (HR+) patients and 63 hormone receptor-negative (HR-) patients. HER2-low expression was defined as IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, as determined at a central laboratory using Ventana's PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody assay. Patients must have received chemotherapy in the metastatic setting or have developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. Patients who were HR+ must have received at least one endocrine therapy or be ineligible for endocrine therapy. Patients were randomized 2:1 to receive either ENHERTU 5.4 mg/kg (N=373) by intravenous infusion every 3 weeks or physician's choice of chemotherapy (N=184, eribulin, capecitabine, gemcitabine, nab paclitaxel, or paclitaxel). Randomization was stratified by HER2 IHC status of tumor samples (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-), number of prior lines of chemotherapy in the metastatic setting (1 or 2), and HR status/prior CDK4/6i treatment (HR+ with prior CDK4/6 inhibitor treatment, HR+ without prior CDK4/6 inhibitor treatment, or HR-). Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated or symptomatic brain metastases or ECOG performance status >1.

The major efficacy outcome measure was PFS in patients with HR+ breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Additional efficacy outcome measures were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population (all randomized HR+ and HR- patients), OS in HR+ patients, and OS in the overall population.

The median age was 57 years (range: 28 to 81); 24% were age 65 or older; 99.6% were female; 48% were White, 40% were Asian, and 2% were Black or African American; 3.8% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of 0 (55%) or 1 (45%) at baseline; 58% were IHC 1+, 42% were IHC 2+/ISH-; 70% had liver metastases, 33% had lung metastases, and 6% had brain metastases. In the metastatic setting, patients had a median of 3 prior lines of systemic therapy (range: 1 to 9) with 58% having 1 and 41% having 2 prior chemotherapy regimens; 3.9% were early progressors (progression in the neo/adjuvant setting). In HR+ patients, the median number of prior lines of endocrine therapy was 2 (range: 0 to 9) and 70% had prior CDK4/6i treatment.

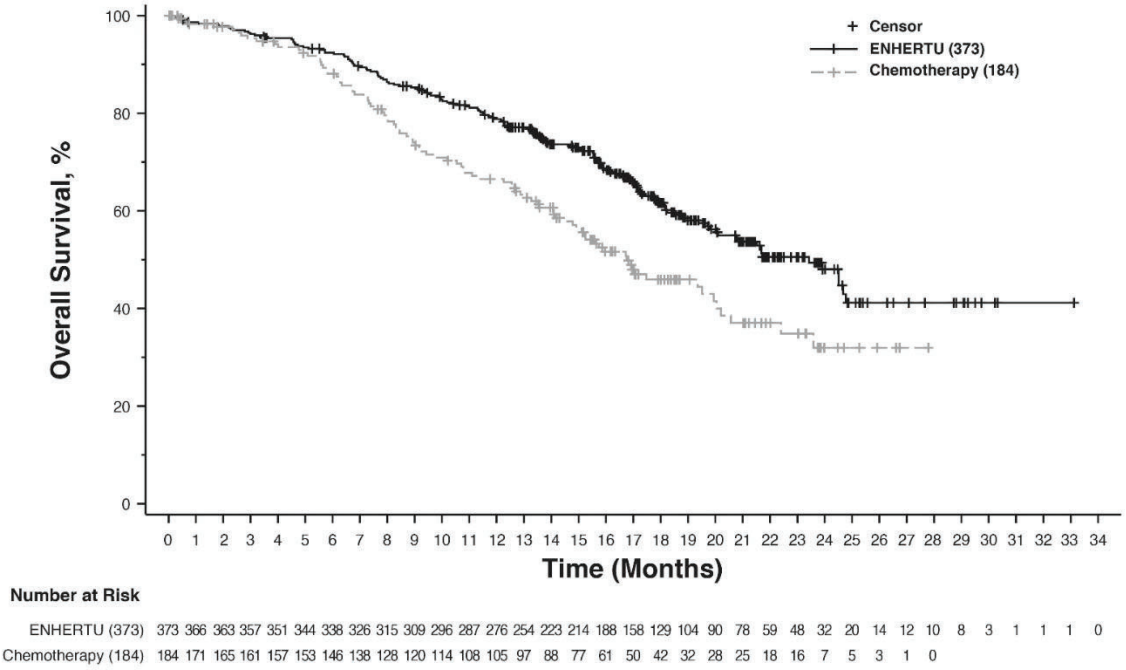
Efficacy results are summarized in Table 27 and Figures 7 and 8.

Table 27: Efficacy Results in DESTINY-Breast04

Efficacy Parameter	HR+ Cohort		Overall Population (HR+ and HR- Cohorts)	
	ENHERTU (N=331)	Chemotherapy (N=163)	ENHERTU (N=373)	Chemotherapy (N=184)
Overall Survival				
Number of events (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Median, months (95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-value	0.0028		0.001	
Progression-Free Survival per BICR				
Number of events (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Median, months (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p-value	<0.0001		<0.0001	
Confirmed Objective Response Rate per BICR				
n (%)	175 (52.9)	27 (16.6)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.3, 58.4	11.2, 23.2	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Complete Response n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Partial Response n (%)	164 (49.5)	26 (16.0)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duration of Response per BICR				
Median, months (95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = confidence interval

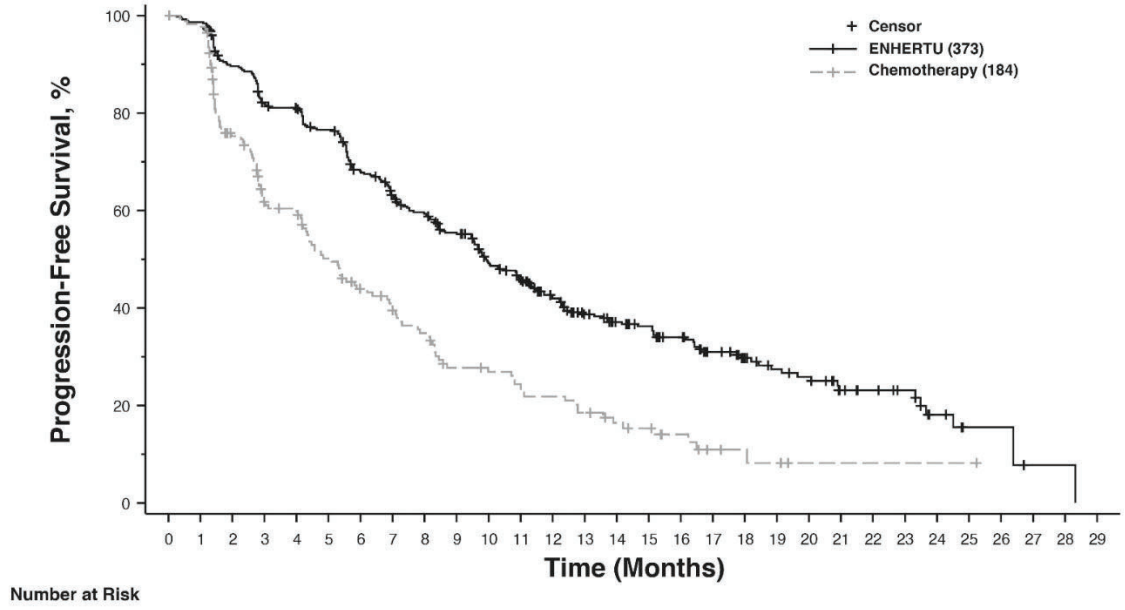
Figure 7: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Overall Population)



Number at Risk

ENHERTU (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0
Chemotherapy (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0						

Figure 8: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival (Overall Population)



Number at Risk

ENHERTU (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0	
Chemotherapy (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0				

14.3 HER2-Mutant Unresectable or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

ENHERTU was evaluated in DESTINY-Lung01 (NCT03505710) and at two dose levels in DESTINY-Lung02 (NCT04644237). Patients were prospectively selected for treatment with ENHERTU based on the presence of activating HER2 (ERBB2) mutations by local testing using tissue. Samples from DESTINY-Lung01 were retrospectively tested using Oncomine™ Dx Target Test (Life Technologies Corporation, Tissue-test) and Guardant360® CDx test (Guardant Health Inc., Plasma test). Demographic and baseline disease characteristics were similar for patients in DESTINY-Lung01 and DESTINY-Lung02, except for race (34% Asian vs 79% Asian, respectively). Response rates were consistent across dose levels. Increased rates of ILD/pneumonitis were observed at the higher dose. The approved recommended dose of 5.4 mg/kg intravenously every 3 weeks in the DESTINY-Lung02 study is described below *[see Adverse Reactions (6.1)].*

The efficacy of ENHERTU was evaluated in DESTINY-Lung02, a multicenter, multicohort, randomized, blinded, dose-optimization trial. Eligible patients were required to have unresectable or metastatic HER2-mutant non-squamous NSCLC with disease progression after one prior systemic therapy. Patients with a history of steroid dependent ILD/pneumonitis, clinically significant cardiac disease, clinically active brain metastases, and ECOG performance status >1 were excluded. Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg by intravenous infusion every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor imaging was obtained every 6 weeks and CT/MRI of the brain was mandatory for patients with stable brain metastases at baseline.

Results from an interim efficacy analysis in a pre-specified patient cohort are described below. The major efficacy outcomes were confirmed ORR as assessed by BICR using RECIST v1.1 and DOR.

The median age was 58 years (range 30 to 78); 69% were female; 79% were Asian, 12% were White, and 10% were other races; 29% had an ECOG performance status of 0 and 71% had 1; 33% had stable brain metastases; 94% had a mutation in the ERBB2 kinase domain and 6% had a mutation in the extracellular domain. The median number of prior regimens was 2 (range: 1 to 12); 100% of patients received prior platinum therapy, 71% received prior immunotherapy, and 44% received both in combination. Fifty percent of patients were never-smokers and 50% were former smokers; 96% of patients had adenocarcinoma histology.

Efficacy results are provided in Table 28.

Table 28: Efficacy Results for DESTINY-Lung02*

Efficacy Parameter	DESTINY-Lung02 N=52
Confirmed Objective Response Rate (95% CI)	57.7% (43.2, 71.3)
Complete Response	1.9%
Partial Response	55.8%
Duration of Response Median, months (95% CI)†	8.7 (7.1, NE)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method
NE=not estimable
*Data cut-off: 22 June 2022
†Median DOR based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI calculated using Brookmeyer-Crowley method

14.4 HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer

The efficacy of ENHERTU was evaluated in study DESTINY-Gastric01 (NCT03329690), a multicenter, open-label, randomized trial conducted in Japan and South Korea that enrolled 188 adult patients with HER2-positive (IHC 3+ or IHC 2+/ISH positive), locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on at least two prior regimens including trastuzumab, a fluoropyrimidine- and a platinum-containing chemotherapy. HER2 expression was determined by a central lab on tissue obtained either before or after prior trastuzumab treatment. Patients were excluded for a history of treated or current ILD, a history of clinically significant cardiac disease, active brain metastases, or ECOG performance status >1.

Patients were randomized 2:1 to receive ENHERTU (N=126) 6.4 mg/kg intravenously every 3 weeks or physician's choice of chemotherapy: irinotecan monotherapy (N=55) 150 mg/m^2 intravenously every 2 weeks or paclitaxel monotherapy (N=7) 80 mg/m^2 intravenously weekly. Randomization was stratified by HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+), ECOG performance status (0 or 1), and region (Japan or South Korea). Tumor imaging assessments were performed at screening and every 6 weeks from the first treatment dose. Treatment was administered until unacceptable toxicity or disease progression. The major efficacy outcomes were ORR assessed by ICR according to RECIST v1.1 and OS in the intent-to-treat population. Additional efficacy outcomes were PFS and DOR.

The median age was 66 years (range 28 to 82); 76% were male; and 100% were Asian. All patients received a trastuzumab product. Patients had an ECOG performance status of either 0 (49%) or 1 (51%); 87% had gastric adenocarcinoma and 13% had GEJ adenocarcinoma; 76% were IHC 3+ and 23% were IHC 2+/ISH+; 65% had inoperable advanced cancer; 35% had postoperative recurrent cancer; 54% had liver metastases; 29% had lung metastases; 45% had three or more prior regimens in the locally advanced or metastatic setting. A total of 30% of patients were identified as HER2-positive using tissue obtained following prior treatment with a trastuzumab product.

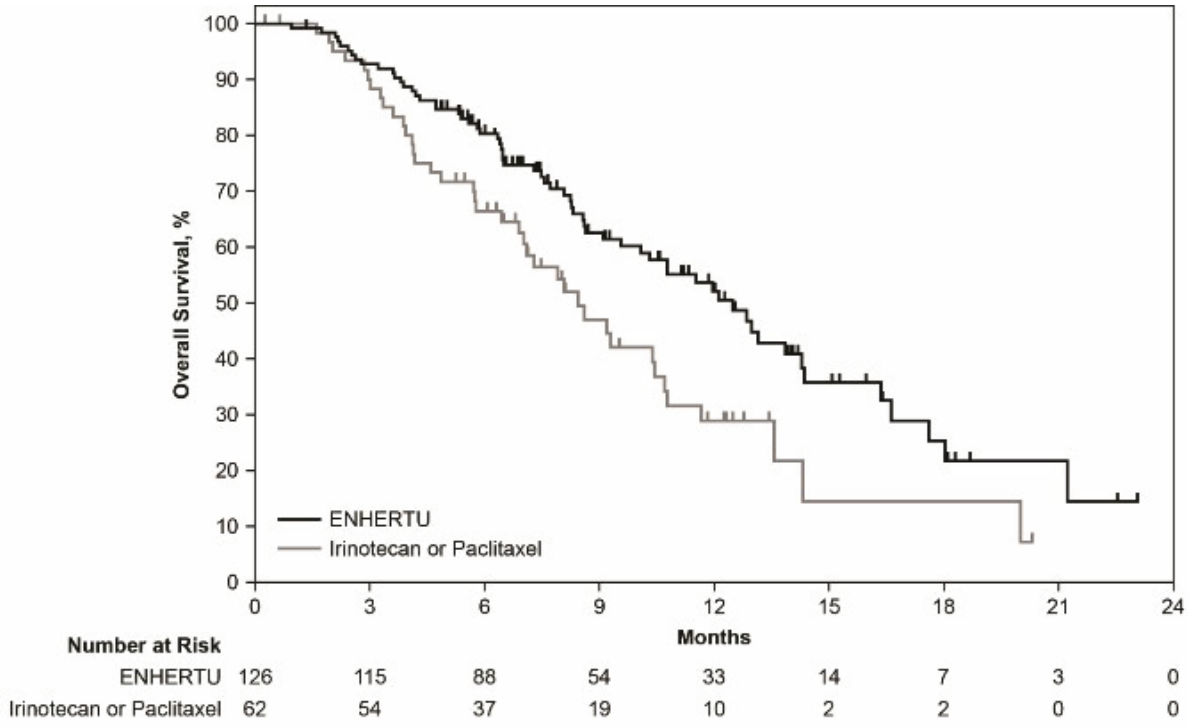
Efficacy results are summarized in Table 29, and the Kaplan-Meier curve for OS is shown in Figure 9.

Table 29: Efficacy Results in DESTINY-Gastric01

Efficacy Parameter	**ENHERTU N=126**	**Irinotecan or Paclitaxel N=62**
Overall Survival (OS)[*]		
Median, months (95% CI)[†]	12.5 (9.6, 14.3)	8.4 (6.9,10.7)
Hazard ratio (95% CI)[‡]	0.59 (0.39, 0.88)	
p-value[¥]	0.0097	
Progression-Free Survival (PFS)[§]		
Median, months (95% CI)[†]	5.6 (4.3, 6.9)	3.5 (2.0, 4.3)
Hazard ratio (95% CI)[‡]	0.47 (0.31, 0.71)	
Confirmed Objective Response Rate (ORR)[§]		
n (%)	51 (40.5)	7 (11.3)
95% CI[¶]	(31.8, 49.6)	(4.7, 21.9)
p-value[#]	<0.0001	
Complete Response n (%)	10 (7.9)	0 (0.0)
Partial Response n (%)	41 (32.5)	7 (11.3)
Duration of Response (DOR)[§]		
Median, months (95% CI)[†]	11.3 (5.6, NR)	3.9 (3.0, 4.9)

CI = confidence interval; NR = not reached
[*]OS was evaluated following a statistically significant outcome of ORR.
[†]Median based on Kaplan-Meier estimate; 95% CI for median calculated using Brookmeyer-Crowley method
[‡]Based on the stratified Cox proportional hazards regression model (stratified by region)
[¥]Based on the stratified log-rank test (stratified by region)
[§]Assessed by independent central review
[¶]95% exact binomial confidence interval
[#]Based on the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (stratified by region)

Figure 9: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival



14.5 HER2-Positive (IHC 3+) Unresectable or Metastatic Solid Tumors

The efficacy of ENHERTU was evaluated in 192 adult patients with previously treated unresectable or metastatic HER2-positive (IHC 3+) solid tumors who were enrolled in one of three multicenter trials: DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02. All three studies excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for active brain metastases or ECOG performance status >1. Patients received ENHERTU 5.4 mg/kg by intravenous infusion every three weeks. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure in all three of the studies was confirmed objective response rate (ORR) and an additional efficacy outcome measure was duration of response (DOR). All outcomes were assessed by independent central review (ICR) based on RECIST v1.1.

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 (NCT04482309) was a multicenter, multicohort, open-label trial that included 111 adult patients with locally advanced, unresectable, or metastatic HER2-positive (IHC 3+ by either local or central assessment) solid tumors that progressed following at least one prior systemic regimen in the advanced/metastatic setting or that had no satisfactory alternative treatment option.

The median age was 64 years (range 23 to 85); 59% were female; 58% were White, 34% were Asian, and 4% were Black or African American; 3% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of either 0 (49%) or 1 (51%) at baseline. The median number of prior regimens in any treatment setting was 2.

DESTINY-Lung01

DESTINY-Lung01 (NCT03505710) was a multicenter, open-label, 2-cohort trial that included 17 patients with previously treated, unresectable, or metastatic, centrally confirmed HER2-positive (IHC 3+) NSCLC. Patients must have relapsed from or be refractory to standard treatment or have no available standard treatment.

The median age was 59 years (range 31 to 74); 59% were male; 65% were White, 18% were Asian, and 12% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of either 0 (12%) or 1 (88%) at baseline. The median number of prior regimens in any treatment setting was 3.

DESTINY-CRC02

DESTINY-CRC02 (NCT04744831) was a multicenter, randomized, 2-arm trial that included 64 patients with previously treated, unresectable or metastatic centrally confirmed HER2-positive (IHC 3+) colorectal cancer (CRC). Unless contraindicated, patients must have received fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan. If clinically indicated, patients must have received anti-EGFR treatment, anti-VEGF treatment and anti-PDL1 therapy.

The median age was 58 years (range 25 to 78); 53% were male; 55% were Asian and 41% were White; 1.6% of patients were of Hispanic/Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of either 0 (58%) or 1 (42%) at baseline. The median number of prior regimens in any treatment setting was 4.

Efficacy results are summarized in Table 30 and Table 31.

Table 30: Efficacy Results in HER2-Positive (IHC 3+) Patients in DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02

Efficacy Parameter	**DESTINY-PanTumor02 N=111**	**DESTINY-Lung01 N=17**	**DESTINY-CRC02 N=64**
Confirmed ORR (95% CI)†‡	51.4% (41.7, 61.0)	52.9% (27.8, 77.0)	46.9% (34.3, 59.8)
Complete Response Rate	2.7%	5.9%	0%
Partial Response Rate	48.6%	47.1%	46.9%
Duration of Response†			
Median§, months (range)	19.4 (1.3, 27.9+)	6.9 (4.0, 11.7+)	5.5 (1.3+, 9.7+)

CI=Confidence interval
†Assessed by independent central review
‡CI is derived based on the Clopper-Pearson method
§Calculated using the Kaplan-Meier technique
+ Denotes ongoing response

Table 31: Efficacy Results in HER2-positive (IHC 3+) Patients by Tumor Type in DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, and DESTINY-CRC02

Tumor Type	Patients	Confirmed ORR†	DOR† Range
	N	% (95% CI)‡	(months)
Colorectal Cancer	64	46.9 (34.3, 59.8)	(1.3+, 9.7+)
Bladder Cancer	27	37.0 (19.4, 57.6)	(2.8, 19.7+)
Biliary Tract Cancer	22	45.5 (24.4, 67.8)	(2.1, 22.0+)
NSCLC	17	52.9 (27.8, 77.0)	(4.0, 11.7+)
Endometrial Cancer	16	56.3 (29.9, 80.2)	(5.8, 23.7+)
Ovarian Cancer	15	66.7 (38.4, 88.2)	(1.3, 27.9+)
Cervical Cancer	10	70.0 (34.8, 93.3)	(7.2+, 25.0+)
Salivary Gland Cancer	9	66.7 (29.9,92.5)	(5.6, 20.1)
Pancreatic Cancer	5	0 (0, 52.2)	NA
Oropharyngeal Neoplasm	1	PR	15.3
Vulvar Cancer	1	PR	2.6
Extramammary Paget's Disease	1	PR	19.4
Lacrimal Gland Cancer	1	PR	19.8+
Lip and/or Oral Cavity Cancer	1	SD	NA
Esophageal Adenocarcinoma	1	PR	2.8
Esophageal Squamous Cell Carcinoma	1	PD	NA

CI=Confidence interval, NA=Not applicable, PD=Progressive disease, PR=Partial response, SD=Stable disease
†Assessed by independent central review
‡CI is derived based on the Clopper-Pearson method
+ Denotes ongoing response

15 REFERENCES

1. OSHA Hazardous Drugs. *OSHA*. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied/Storage

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection is a white to yellowish white lyophilized powder supplied as:

Carton Contents	NDC
One 100 mg single-dose vial	NDC 65597-406-01

Store vials in a refrigerator at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) in the original carton to protect from light until time of reconstitution. Do not freeze. Do not shake the reconstituted or diluted solution *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Special Handling
ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.[1]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Interstitial Lung Disease

- Inform patients of the risks of severe or fatal ILD. Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any of the following: cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Neutropenia

- Advise patients of the possibility of developing neutropenia and to immediately contact their healthcare provider should they develop a fever, particularly in association with any signs of infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Left Ventricular Dysfunction

- Advise patients to contact their healthcare provider immediately for any of the following: new onset or worsening shortness of breath, cough, fatigue, swelling of ankles/legs, palpitations, sudden weight gain, dizziness, loss of consciousness *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Inform female patients of the potential risk to a fetus. Advise female patients to contact their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 7 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ENHERTU and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment and for 7 months after the last dose of ENHERTU *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

- Advise males of reproductive potential that ENHERTU may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Manufactured by:
Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ 07920

U.S. License No. 2128

Marketed by:
Daiichi Sankyo, Inc., Basking Ridge, NJ 07920 and AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

ENHERTU® is a registered trademark of Daiichi Sankyo Company, Ltd.
© 2025 Daiichi Sankyo Co., Ltd.

USPI-ENH-C19.1+DB09-1225-r010

米国の添付文書（和訳）

処方情報全文

警告：間質性肺疾患及び胚・胎児毒性

- **本剤の投与による間質性肺疾患（ILD）及び肺臓炎が死亡例を含め報告されている。咳嗽、呼吸困難、発熱などの徴候及び症状、その他の呼吸器症状の新規発現や増悪がないかをモニタリングし、迅速に検査すること。Grade 2 以上の ILD/肺臓炎が認められたすべての患者では本剤の投与を完全に中止すること。患者にはリスクについて説明し、症状が認められた場合は、直ちに報告するよう伝えること。*［用法・用量（2.3 項）、警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。**
- **胚・胎児毒性：妊娠中に本剤への曝露があった場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。患者にはこれらのリスクについて説明し、適切な避妊を行うよう指導すること *［警告及び使用上の注意（5.4 項）、特別な集団への投与（8.1 項、8.3 項）参照］*。**

1　効能・効果

1.1　HER2 陽性の転移性乳癌

- 本剤は、ペルツズマブとの併用において、FDA に承認された検査により HER2 陽性（IHC 3+又は ISH 陽性）と判定された手術不能又は転移性乳癌成人患者の一次治療に適応となる *［用法・用量（2.1 項）参照］*。

- 本剤は、単剤療法として、HER2 陽性（IHC 3+又は ISH 陽性）の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、抗 HER2 薬をベースとしたレジメンによる前治療を　転移後に受けたことのある　又は　術前又は術後薬物療法として受け、当該療法中又は当該療法後 6 ヵ月以内に再発が確認された　患者の治療に適応となる。

1.2　HER2 低発現及び HER2 超低発現の転移性乳癌

本剤は、単剤療法として、

- FDA に承認された検査によりホルモン受容体陽性で HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）又は HER2 超低発現（膜染色を認める IHC 法 0）と判定された手術不能又は転移性乳癌成人患者で、転移後に 1 つ以上の内分泌療法を行い進行した患者の治療に適応となる *［用法・用量（2.1 項）参照］*。
- FDA に承認された検査により HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）と判定された手術不能又は転移性乳癌成人患者で、転移後に化学治療による前治療を受けたことのある患者、又は術後薬物療法中又は術後薬物療法後 6 ヵ月以内に再発が確認された患者の治療に適応となる *［用法・用量（2.1 項）参照］*。

1.3　HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌

本剤は、単剤療法として、FDA に承認された検査により活性型 HER2（ERBB2）遺伝子変異が確認された手術不能又は転移性非小細胞肺癌成人患者で、全身療法による前治療を受

けたことのある患者の治療に適応となる。

本適応は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度の下で承認された*［臨床成績（14.3 項）参照］*。本承認の継続は、検証的試験により臨床的有用性を検証し示すことが条件となる。

1.4　HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌

本剤は、単剤療法として、HER2 陽性（IHC 3+又は IHC 2+／ISH 陽性）の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌成人患者で、トラスツズマブをベースとしたレジメンによる前治療を受けたことのある患者の治療に適応となる。

1.5　HER2 陽性（IHC3+）の手術不能又は転移性固形腫瘍

本剤は、単剤療法として、HER2 陽性（IHC3+）の手術不能又は転移性の成人の固形腫瘍患者で全身療法による前治療を受けたことがあり他に満足できる代替の治療法がない患者の治療に適応となる。

本適応は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度の下で承認された*［臨床成績（14.5 項）参照］*。本承認の継続は、検証的試験により臨床的有用性を検証し示すことが条件となる。

2　用法・用量

2.1　患者の選択方法

HER2 陽性の転移性乳癌

本剤とペルツズマブとの併用において、HER2 陽性の状態又は HER2 遺伝子増幅（IHC 3+又は ISH 陽性）の確定に基づき手術不能又は転移性乳癌患者を選択すること*［臨床成績（14.1 項）参照］*。

HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は転移性乳癌

HER2 発現に基づき HER2 低発現（IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性）又は HER2 超低発現（膜染色を認める IHC 法 0）の手術不能又は転移性乳癌患者を選択すること*［臨床成績（14.2 項）参照］*。

HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌

腫瘍組織又は血漿検体での活性型 HER2（ERBB2）遺伝子変異の有無に基づき HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌患者を選択すること*［臨床成績（14.3 項）参照］*。血漿検体で遺伝子変異が確認されなかった場合、腫瘍組織検体を用いて確認すること。

HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌

HER2 蛋白過剰発現又は HER2 遺伝子増幅（IHC 3+又は IHC 2+／ISH 陽性）に基づき HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌患者を選択すること。トラスツズマブを含む前治療後かつ本剤による治療開始前に新たな腫瘍検体を採取することが可能である場合は、HER2 ステータスを再確認する。

HER2 陽性（IHC3+）の手術不能又は転移性固形腫瘍

手術不能又は転移性の固形腫瘍患者を HER2 陽性（IHC3+）の検体に基づき、選択すること *［臨床成績（14.5 項）参照］*。本剤による治療のための HER2 陽性（IHC3+）固形腫瘍を検出する FDA に承認された検査は現在利用できない。

患者の選択に関する追加情報

HER2 蛋白発現、HER2 遺伝子増幅、及び活性型 HER2 遺伝子変異の確認に用いる FDA に承認された検査に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
http://www.fda.gov/CcompanionDiagnostics.

2.2　推奨用量及びスケジュール

本剤をトラスツズマブ又はトラスツズマブ エムタンシンの代用としたり、これらの薬剤と併用したりしてはならない。

注入に伴う症状が患者に認められた場合は注入速度を減速するか投与を中断する。

重度の infusion reaction の場合は本剤の投与を完全に中止すること。

前投与薬

本剤は遅発性の悪心や嘔吐を含む中等度の催吐性がある *［副作用（6.1 項）参照］*。

化学療法による悪心や嘔吐の予防のため、各地域の施設ガイドラインに従い制吐剤を投与すること。

本剤の単剤療法及びペルツズマブ併用療法における推奨用量を表 1 に示す。本剤は点滴静注により投与すること *［用法・用量（2.4 項）参照］*。

表 1　推奨用量

効能又は効果	本剤の推奨用量	治療期間
HER2 陽性、HER2 低発現又は HER2 超低発現の転移性乳癌、HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌及び HER2 陽性（IHC3+）の手術不能又は転移性固形腫瘍（単剤療法）	本剤 5.4 mg/kg 3 週間間隔	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで
HER2 陽性の転移性乳癌（ペルツズマブ併用療法）	サイクル 1、1 日目：本剤 5.4 mg/kg 投与後、ペルツズマブ 840 mg[a] 以降のサイクルの 1 日目：本剤 5.4 mg/kg 投与後、ペルツズマブ 420 mg[a] 3 週間間隔	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで
HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌（単剤療法）	本剤 6.4 mg/kg 3 週間間隔	病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで

a 本剤投与 30 分後にペルツズマブを投与すること。

2.3　用量調整

副作用管理には、表 2 及び表 3 に記載されているように本剤の休薬、減量、又は中止が必要となる場合がある。推奨される用量調整については、ペルツズマブの添付文書を参照すること。ペルツズマブは単剤で投与しないこと。

本剤の減量後は再び増量してはならない。

予定した投与が遅延した場合や行われなかった場合は、予定した次のサイクルを待たずにできるだけ早く投与する。また、投与間隔が 3 週間となるよう投与スケジュールを調整する。直近の投与で患者が忍容性を示した用量及び速度で点滴静注する。

表 2　減量スケジュール

減量スケジュール	乳癌、非小細胞肺癌及び IHC3+固形腫瘍	胃癌
推奨開始用量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
さらに減量が必要な場合	投与中止	投与中止

表 3　副作用に対する用量調整

副作用	重症度	治療の変更
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎 *［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］。*	無症候性 ILD／肺臓炎（Grade 1）	Grade 0 に回復するまで休薬する。その後は以下の通りとする： • 発現から 28 日以内に回復した場合には、同一用量で投与再開する。 • 発現から 28 日を過ぎて回復した場合には、1 用量レベル減量して投与再開する（表 2 参照）。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、直ちにステロイドによる治療を検討する。
	症候性 ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）	• 投与を完全に中止する。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、速やかにステロイドによる治療を開始する。
好中球減少症 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］。*	Grade 3　（1.0～0.5 × 10^9/L 未満）	• Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。
	Grade 4（0.5 × 10^9/L 未満）	• Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 2 参照）。
発熱性好中球減少症 *［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］。*	好中球数が 1.0 × 10^9/L 未満であり、体温が 38.3°C 超、又は 1 時間以上体温が 38°C 以上持続	• 回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 2 参照）。
血小板減少症 *［副作用（6.1 項）参*	Grade 3（血小板数が 50～25 × 10^9/L 未満）	• Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。

照］	Grade 4（血小板数が 25 × 10^9/L 未満）		• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 2 参照）。
左室機能不全 *［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*。	LVEF が 45%超かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%		• 投与を継続する。
	LVEF が 40%～45%	かつベースラインからの絶対値の低下が 10%未満	• 投与を継続する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。
		かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%	• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復しない場合には、投与を中止する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復した場合には、同一用量で投与再開する。
	LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超		• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超であることが確認された場合には、投与を完全に中止する。
	症候性のうっ血性心不全（CHF）		• 投与を完全に中止する。

毒性のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Version 5.0（NCI-CTCAE v.5.0）に基づく。

2.4（略）

3　剤形及び含量

注射用：単回投与バイアル入りの白色～帯黄色の凍結乾燥粉末であり、1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン 100 mg を含有する。再調製のうえ、希釈して使用する。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　間質性肺疾患／肺臓炎

本剤の単剤療法又はペルツズマブ併用療法を受けた患者では重度の、生命を脅かす、又は死に至る間質性肺疾患（ILD）（肺臓炎を含む）が発現する可能性がある*［副作用（6.1 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者で Grade 1 及び 2 の ILD/肺臓炎の発現率が高かった。

咳嗽、呼吸困難、発熱がみられた場合、及び／又は呼吸器症状が新規発現や増悪した場合には直ちに報告するよう患者に指導すること。ILD の徴候や症状がないか、患者をモニタリ

ングする。ILD の所見を迅速に検査する。ILD が疑われる患者は X 線画像検査で評価する。呼吸器専門医への相談を検討する。無症候性（Grade 1）の ILD に対してはステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 0.5 mg/kg 以上又は同等量）を検討する。回復するまで本剤の投与は控えること*［用法・用量（2.3 項）参照］*。症候性（Grade 2 以上）の ILD の場合は速やかにステロイドによる全身治療（例：プレドニゾロン 1 mg/kg 以上又は同等量）を開始し、14 日以上継続し、少なくとも 4 週間かけて漸減する。症候性（Grade 2 以上）の ILD と診断された患者については、本剤の投与を中止すること*［用法・用量（2.3 項）参照］*。

HER2 陽性、HER2 低発現、及び HER2 超低発現の転移性乳癌、HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌及び固形腫瘍（IHC3+含む）（5.4 mg/kg）

単剤療法

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者において 12%に ILD が発現した。初回発現までの期間の中央値は 5.5 ヵ月（範囲：0.9～31.5）であった。本剤の投与を受けた患者の 0.9%が ILD 及び／又は肺臓炎により死亡した。

ペルツズマブ併用療法

本剤 5.4 mg/kg とペルツズマブの併用療法を受けた患者（N=431）において 12%に ILD が発現した。初回発現までの期間の中央値は 8.0 ヵ月（範囲：0.6～33.8）であった。本剤とペルツズマブの併用療法を受けた患者の 0.5%が ILD 及び／又は肺臓炎により死亡した。

HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において 10%に ILD が発現した。初回発現までの期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：1.2～21）であった。

5.2　好中球減少症

本剤の単剤療法又はペルツズマブ併用療法を受けた患者では発熱性好中球減少症など、重度の好中球減少症が発現する可能性がある。

本剤の初回投与開始前及び各投与前、及び臨床上必要な場合に、全血球数をモニタリングする。好中球減少症の重症度により、本剤の休薬又は減量が必要となる場合がある*［用法・用量（2.3 項）参照］*。

HER2 陽性、HER2 低発現、及び HER2 超低発現の転移性乳癌、HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌及び固形腫瘍（IHC3+含む）（5.4 mg/kg）

単剤療法

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者において、65%に好中球数減少症が認められ、19%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。好中球数減少症の初回発現までの期間の中央値は 22 日（範囲：2～939）であった。発熱性好中球減少症の発現率は 1.2%であった。

ペルツズマブ併用療法

本剤 5.4 mg/kg とペルツズマブの併用療法を受けた患者（N=431）において、79%に好中球数減少症が認められた。初回発現までの期間の中央値は 22 日（範囲：5～994）であっ

た。29%に Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少症が認められた。発熱性好中球減少症の発現率は 2.6%であった。

HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において、72%に好中球数減少症が認められ、51%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。好中球数減少症の初回発現までの期間の中央値は 16 日（範囲：4～187）であった。発熱性好中球減少症の発現率は 4.8%であった。

5.3　左室機能不全

本剤の投与を受けた患者では、左室機能不全の発現リスクが上昇する可能性がある。本剤を含む抗 HER2 療法において左室駆出率（LVEF）の低下が認められている。

本剤の投与開始前、及び臨床上必要な場合は投与期間中に定期的な間隔で LVEF を評価すること。休薬により LVEF の低下を管理すること。LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%を超えていることが確認された場合は、本剤の投与を中止すること。症候性のうっ血性心不全（CHF）の患者についても本剤の投与を中止すること *［用法・用量（2.3 項）参照］*。

臨床的に重要な心疾患の既往歴がある患者や治療開始前の LVEF が 50%未満の患者を対象として本剤を投与する研究は実施していない。

HER2 陽性、HER2 低発現、及び HER2 超低発現の転移性乳癌、HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌及び固形腫瘍（IHC3+含む）（5.4 mg/kg）

単剤療法

本剤 5.4mg/kg の投与を受けた患者において、4.6%に LVEF 低下が認められ、そのうち 0.6%は Grade 3 又は Grade 4 の事象であった。

ペルツズマブ併用療法

本剤 5.4 mg/kg とペルツズマブの併用療法を受けた患者（N=431）において、11%に LVEF 低下が認められ、そのうち 2.1%は Grade 3 又は Grade 4 の事象であった。

HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌（6.4 mg/kg）

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者において、心不全の臨床的有害事象が認められなかったが、心エコー検査では、8%に無症候性の Grade 2 の LVEF 低下が認められた。

5.4　胚・胎児毒性

本剤はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中に抗 HER2 抗体を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。本剤のトポイソメラーゼ阻害剤部分である DXd も、その作用機序として遺伝毒性があり分裂の速い細胞を標的とするため、妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能

性があると考えられる*［特別な集団への投与（8.1 項）、臨床薬理（12.1 項）、非臨床毒性試験（13.1）参照］*。胎児に対する潜在的なリスクについて患者に指導すること。

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び最終投与から 4 ヵ月間にわたり、適切な避妊を行うよう指導すること。*［特別な集団への投与（8.1 項、8.3 項）参照］*。

6（略）

8　特別な集団における使用

8.1　妊娠

リスクの概要

本剤はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。妊婦への本剤の使用のデータはない。製造販売後報告では、妊娠中に抗 HER2 抗体を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている*［データ参照］*。本剤のトポイソメラーゼ阻害剤部分である DXd も、その作用機序として遺伝毒性があり分裂の速い細胞を標的とするため、妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる*［臨床薬理（12.1 項）、非臨床毒性試験（13.1）参照］*。胎児に対する潜在的なリスクについて患者に指導すること。

妊婦に本剤を使用した場合又は本剤の最終投与から 7 ヵ月以内に患者が妊娠した場合、臨床上の留意事項がある*［臨床上の留意事項参照］*。

適応患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠に、先天異常、流産又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推定されている。

臨床上の留意事項

胎児／新生児に対する有害反応

妊娠中又は妊娠前 7 ヵ月以内に本剤の投与を受けた女性に対して、羊水過少の有無をモニタリングする。羊水過少が生じた場合は、各地域の標準的な医療に沿って在胎週数に応じた胎児検査を実施すること。

データ

ヒトのデータ

妊婦への本剤の使用のデータはない。抗 HER2 抗体の投与を受けた妊婦の製造販売後報告

では、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。これらの症例報告には、抗 HER2 抗体を単独又は化学療法と併用して投与された妊婦の羊水過少について記載されている。一部の症例報告では、抗 HER2 抗体の使用を中止した後に羊水指数の上昇がみられている。

非臨床データ

トラスツズマブ デルクステカンの動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

8.2 授乳

リスクの概要

トラスツズマブ デルクステカンのヒト母乳中への移行の有無、乳児への影響、及び母乳産生への影響に関するデータはない。授乳中の乳児における重篤な副作用発現の可能性があるため、女性に対して本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は授乳しないよう指導すること。

8.3 生殖能を有する女性及び男性

妊娠検査

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

避妊

女性

本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。

男性

遺伝毒性の可能性があるため、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対して、本剤投与中及び最終投与から 4 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。*［非臨床毒性試験（13.1 項）参照］*。

不妊症

動物を用いた毒性試験の知見から、本剤により男性の生殖機能と受胎能が障害される可能性がある*［非臨床毒性試験（13.1 項）参照］*。

8.4 小児における使用

小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

動物データ

トラスツズマブ デルクステカンを用いた幼若動物試験は実施されていない。ラットを対象とした 6 週間の反復投与毒性試験において、トラスツズマブ デルクステカンを静脈内投与した結果、60 mg/kg 以上（AUC に基づくヒト推奨用量である 5.4 mg/kg の約 9 倍以上）で、基部領域（例：エナメル芽細胞、象牙芽細胞）における単細胞壊死やエナメル質の変性を含む切歯での毒性が認められた。また、197 mg/kg（AUC に基づくヒト推奨用量 5.4 mg/kg の約 19 倍）では、象牙質の異常形成または低形成、エナメル質下組織の出血、セメント質の局所的欠損が認められた。9 週間の回復期間後、197 mg/kg の投与群では、エナメル器官の変性、異常な象牙質形成、エナメル質下組織の出血、セメント質の局所的欠損、および歯根破折が観察された。

8.5　高齢者における使用

単剤療法

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性、HER2 低発現、又は HER2 超低発現の乳癌患者 2355 例のうち、23%が 65 歳以上、5%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、臨床試験での有効性に全体的な差は認められなかった。Grade 3～4 の副作用の発現率は、65 歳以上の患者（55%）のほうが 65 歳未満の患者（50%）よりも高かった。

本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた HER2 遺伝子変異陽性の手術不能又は転移性非小細胞肺癌患者 101 例のうち、40%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、有効性あるいは安全性に全体的な差は認められなかった。

DESTINY-Gastric01 試験では、本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性の局所進行・転移性胃癌又は胃食道接合部腺癌患者 125 例のうち、56%が 65 歳以上、14%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、有効性あるいは安全性に全体的な差は認められなかった。

DESTINY- PanTumor02 試験、DESTINY-Lung01 試験又は DESTINY-CRC02 試験では、本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた HER2 陽性（IHC3+）の手術不能または転移性固形腫瘍患者 192 例のうち、39%が 65 歳以上、9%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、有効性あるいは安全性に全体的な差は認められなかった。

ペルツズマブ併用療法

本剤 5.4 mg/kg とペルツズマブの併用療法を受けた HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌患者（N=431）において、17%が 65 歳以上、3%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者の間で、臨床試験での有効性に全体的な差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

軽度（クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 60 mL/min 以上でかつ 90 mL/min 未満）又は中等度（CLcr が 30 mL/min 以上でかつ 60 mL/min 未満）の腎機能障害の患者で本剤の用

量を調整する必要はない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者で Grade 1 及び 2 の ILD/肺臓炎の発現率が高かった*［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*。中等度の腎機能障害患者はより頻回にモニタリングすること。重度（CLcr が 30 mL/min 未満）の腎機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7　肝機能障害

軽度（総ビリルビンが ULN 以下でかつ AST が ULN を超えている、又は総ビリルビンが ULN の 1 倍超～1.5 倍でかつ AST が ULN を超えている）又は中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍でかつ AST が ULN を超えている）の肝機能障害の患者で本剤の用量を調整する必要はない。中等度肝機能障害患者では、曝露が上昇する可能性があるため、トポイソメラーゼ阻害剤 DXd に関連した毒性の上昇を注意深くモニタリングすること*［用法・用量（2.3 項）参照］*。重度（総ビリルビンが ULN の 3 倍超でかつ AST が ULN を超えている）の肝機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

11～17（略）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 100 mg of trastuzumab deruxtecan. After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan (see section 6.6).

Trastuzumab deruxtecan is an antibody-drug conjugate (ADC) that contains a humanised anti-HER2 IgG1 monoclonal antibody (mAb) with the same amino acid sequence as trastuzumab, produced by mammalian (Chinese Hamster Ovary) cells, covalently linked to DXd, an exatecan derivative and a topoisomerase I inhibitor, via a tetrapeptide-based cleavable linker. Approximately 8 molecules of deruxtecan are attached to each antibody molecule.

Excipient with known effect

Each 100 mg vial contains 1.5 mg of polysorbate 80 (E433).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion.

White to yellowish-white lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Breast cancer

HER2-positive breast cancer
Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens.

HER2-low and HER2-ultralow breast cancer
Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic

- hormone receptor (HR)-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer who have received at least one endocrine therapy in the metastatic setting and who are not considered suitable for endocrine therapy as the next line of treatment (see sections 4.2 and 5.1).
- HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy (see section 4.2).

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced NSCLC whose tumours have an activating HER2 (ERBB2) mutation and who require systemic therapy following platinum-based chemotherapy with or without immunotherapy.

Gastric cancer

Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior trastuzumab-based regimen.

4.2 Posology and method of administration

Enhertu should be prescribed by a physician and administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the use of anticancer medicinal products. In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Enhertu should not be substituted with trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Patient selection

HER2-positive breast cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan for breast cancer should have documented HER2-positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of ≥ 2.0 by *in situ* hybridization (ISH) or by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.

HER2-low or HER2-ultralow breast cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan should have documented HER2-low tumour status, defined as a score of IHC 1+ or IHC 2+/ISH-, or HER2-ultralow tumour status, described as IHC 0 with membrane staining (IHC >0<1+), as assessed by a CE-marked IVD medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test (see section 5.1).

NSCLC
Patients treated with trastuzumab deruxtecan for advanced NSCLC should have an activating HER2 (ERBB2) mutation detected by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 mutation status should be assessed by an alternate validated test.

Gastric cancer
Patients treated with trastuzumab deruxtecan for gastric or gastroesophageal junction cancer should have documented HER2-positive tumour status, defined as a score of 3 + by immunohistochemistry (IHC) or a ratio of ≥ 2 by *in situ* hybridization (ISH) or by fluorescence *in situ* hybridization (FISH), assessed by a CE-marked *in vitro* diagnostic (IVD) medical device. If a CE-marked IVD is not available, the HER2 status should be assessed by an alternate validated test.

Posology

Breast cancer
The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg body weight given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

NSCLC
The recommended dose of Enhertu is 5.4 mg/kg body weight given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

Gastric cancer
The recommended dose of Enhertu is 6.4 mg/kg body weight given as an intravenous infusion once every 3 weeks (21-day cycle) until disease progression or unacceptable toxicity.

The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions.

The infusion rate of Enhertu should be slowed or interrupted if the patient develops infusion-related symptoms (see section 4.8). Enhertu should be permanently discontinued in case of severe infusion reactions.

Premedication

Enhertu is emetogenic (see section 4.8), which includes delayed nausea and/or vomiting. Prior to each dose of Enhertu, patients should be premedicated with a combination regimen of two or three medicinal products (e.g., dexamethasone with either a 5-HT3 receptor antagonist and/or an NK1 receptor antagonist, as well as other medicinal products as indicated) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Dose modifications

Management of adverse reactions may require temporary interruption, dose reduction, or treatment discontinuation of Enhertu per guidelines provided in Tables 1 and 2.

Enhertu dose should not be re-escalated after a dose reduction is made.

Table 1: Dose reduction schedule

Dose reduction schedule	**Breast cancer and NSCLC**	**Gastric cancer**
Recommended starting dose	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
First dose reduction	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
Second dose reduction	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Requirement for further dose reduction	Discontinue treatment	Discontinue treatment

Table 2: Dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction	**Severity**	**Treatment modification**
Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Asymptomatic ILD/pneumonitis (Grade 1)	Interrupt Enhertu until resolved to Grade 0, then: • if resolved in 28 days or less from date of onset, maintain dose. • if resolved in greater than 28 days from date of onset, reduce dose one level (see Table 1). • consider corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).
	Symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater)	• Permanently discontinue Enhertu. • Promptly initiate corticosteroid treatment as soon as ILD/pneumonitis is suspected (see section 4.4).

Adverse reaction	Severity		Treatment modification
Neutropenia	Grade 3 (less than 1.0-0.5 × 10^9/L)		• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less, then maintain dose.
	Grade 4 (less than 0.5 × 10^9/L)		• Interrupt Enhertu until resolved to Grade 2 or less. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Febrile neutropenia	Absolute neutrophil count of less than 1.0 × 10^9/L and temperature greater than 38.3 °C or a sustained temperature of 38 °C or greater for more than one hour.		• Interrupt Enhertu until resolved. • Reduce dose by one level (see Table 1).
Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased	LVEF greater than 45% and absolute decrease from baseline is 10% to 20%		• Continue treatment with Enhertu.
	LVEF 40% to 45%	And absolute decrease from baseline is less than 10%	• Continue treatment with Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks.
		And absolute decrease from baseline is 10% to 20%	• Interrupt Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF has not recovered to within 10% from baseline, permanently discontinue Enhertu. • If LVEF recovers to within 10% from baseline, resume treatment with Enhertu at the same dose.
	LVEF less than 40% or absolute decrease from baseline is greater than 20%		• Interrupt Enhertu. • Repeat LVEF assessment within 3 weeks. • If LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed, permanently discontinue Enhertu.
	Symptomatic congestive heart failure (CHF)		• Permanently discontinue Enhertu.

Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Delayed or missed dose

If a planned dose is delayed or missed, it should be administered as soon as possible without waiting until the next planned cycle. The schedule of administration should be adjusted to maintain a 3-week interval between doses. The infusion should be administered at the dose and rate the patient tolerated in the most recent infusion.

Special populations

Elderly
No dose adjustment of Enhertu is required in patients aged 65 years or older. Limited data are available in patients ≥ 75 years of age.

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥ 60 and < 90 mL/min) or moderate (CLcr ≥ 30 and < 60 mL/min) renal impairment (see section 5.2). The

potential need for dose adjustment in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease cannot be determined as severe renal impairment was an exclusion criterion in clinical studies. A higher incidence of Grade 1 and 2 ILD/pneumonitis leading to an increase in discontinuation of therapy has been observed in patients with moderate renal impairment. In patients with moderate renal impairment at baseline who received Enhertu 6.4 mg/kg, a higher incidence of serious adverse reactions was observed compared to those with normal renal function. Patients with moderate or severe renal impairment should be monitored carefully for adverse reactions including ILD/pneumonitis (see section 4.4).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with total bilirubin ≤ 1.5 times upper limit of normal (ULN), irrespective of aspartate transaminase (AST) value. The potential need for dose adjustment in patients with total bilirubin > 1.5 times ULN, irrespective of AST value, cannot be determined due to limited data; therefore, these patients should be monitored carefully (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Enhertu in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Enhertu is for intravenous use. It must be reconstituted and diluted by a healthcare professional and administered as an intravenous infusion. Enhertu must not be administered as an intravenous push or bolus.

For instructions on reconstitution and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Interstitial lung disease/pneumonitis

Cases of interstitial lung disease (ILD), and/or pneumonitis, have been reported with Enhertu (see section 4.8). Fatal outcomes have been observed. Patients should be advised to immediately report cough, dyspnoea, fever and/or any new or worsening respiratory symptoms. Patients should be monitored for signs and symptoms of ILD/pneumonitis. Evidence of ILD/pneumonitis should be promptly investigated. Patients with suspected ILD/pneumonitis should be evaluated by radiographic imaging, preferably a computed tomography (CT) scan. Consultation with a pulmonologist should be considered. For asymptomatic (Grade 1) ILD/pneumonitis, consider corticosteroid treatment (e.g., ≥ 0.5 mg/kg/day prednisolone or equivalent). Enhertu should be withheld until recovery to Grade 0 and may be resumed according to instructions in Table 2 (see section 4.2). For symptomatic ILD/pneumonitis (Grade 2 or greater), promptly initiate corticosteroid treatment (e.g., ≥ 1 mg/kg/day prednisolone or equivalent) and continue for at least 14 days followed by gradual taper for at least 4 weeks. Enhertu should be permanently discontinued in patients who are diagnosed with symptomatic

(Grade 2 or greater) ILD/pneumonitis (see section 4.2). Patients with a history of ILD/pneumonitis or patients with moderate or severe renal impairment may be at increased risk of developing ILD/pneumonitis and should be monitored carefully (see section 4.2).

Neutropenia

Cases of neutropenia, including febrile neutropenia with a fatal outcome, were reported in clinical studies of Enhertu. Complete blood counts should be monitored prior to initiation of Enhertu and prior to each dose, and as clinically indicated. Based on the severity of neutropenia, Enhertu may require dose interruption or reduction (see section 4.2).

Left ventricular dysfunction

Left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease has been observed with anti-HER2 therapies. Standard cardiac function testing (echocardiogram or MUGA [multigated acquisition] scanning) should be performed to assess LVEF prior to initiation of Enhertu and at regular intervals during treatment as clinically indicated. LVEF decrease should be managed through treatment interruption. Enhertu should be permanently discontinued if LVEF of less than 40% or absolute decrease from baseline of greater than 20% is confirmed. Enhertu should be permanently discontinued in patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) (see Table 2 in section 4.2).

Embryo-foetal toxicity

Enhertu can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab, a HER2 receptor antagonist, during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios manifesting as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities and neonatal death. Based on findings in animals and its mechanism of action, the topoisomerase I inhibitor component of Enhertu, DXd, can also cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 4.6).

The pregnancy status of females of reproductive potential should be verified prior to the initiation of Enhertu. The patient should be informed of the potential risks to the foetus. Females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 7 months following the last dose of Enhertu. Male patients with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 4 months after the last dose of Enhertu (see section 4.6).

Patients with moderate or severe hepatic impairment

There are limited data in patients with moderate hepatic impairment and no data in patients with severe hepatic impairment. As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of the topoisomerase I inhibitor, DXd, Enhertu should be administered with caution in patients with moderate and severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration with ritonavir, an inhibitor of OATP1B, CYP3A and P-gp, or with itraconazole, a strong inhibitor of CYP3A and P-gp, resulted in no clinically meaningful (approximately 10-20%) increase in exposures of trastuzumab deruxtecan or the released topoisomerase I inhibitor, DXd. No dose adjustment is required during co-administration of trastuzumab deruxtecan with medicinal products that are inhibitors of CYP3A or OATP1B or P-gp transporters (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiation of Enhertu.

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 7 months following the last dose.

Men with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment with Enhertu and for at least 4 months following the last dose.

Pregnancy

There is no available data on the use of Enhertu in pregnant women. However, trastuzumab, a HER2 receptor antagonist, can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. In post-marketing reports, use of trastuzumab during pregnancy resulted in cases of oligohydramnios in some cases manifested as fatal pulmonary hypoplasia, skeletal abnormalities and neonatal death. Based on findings in animals and its mechanism of action, the topoisomerase I inhibitor component of Enhertu, DXd, can be expected to cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman (see section 5.3).

Administration of Enhertu to pregnant women is not recommended, and patients should be informed of the potential risks to the foetus before they become pregnant. Women who become pregnant must immediately contact their doctor. If a woman becomes pregnant during treatment with Enhertu or within 7 months following the last dose of Enhertu, close monitoring is recommended.

Breast-feeding

It is not known if trastuzumab deruxtecan is excreted in human milk. Human IgG is secreted in human milk, and the potential for absorption and serious adverse reactions to the infant is unknown. Therefore, women should not breast-feed during treatment with Enhertu or for 7 months after the last dose. A decision should be made to discontinue breast-feeding or to discontinue treatment taking into account the benefit of breast-feeding for the child and/or benefit of treatment with Enhertu for the mother.

Fertility

No dedicated fertility studies have been conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from animal toxicity studies, Enhertu may impair male reproductive function and fertility. It is not known whether trastuzumab deruxtecan or its metabolites are found in seminal fluid. Before starting treatment, male patients should be advised to seek counselling on sperm storage. Male patients must not freeze or donate sperm throughout the treatment period, and for at least 4 months after the final dose of Enhertu.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Enhertu may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to use caution when driving or operating machinery in case they experience fatigue, headache or dizziness during treatment with Enhertu (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Enhertu 5.4 mg/kg
The pooled safety population has been evaluated for patients who received at least one dose of Enhertu 5.4 mg/kg (n = 2335) across multiple tumour types in clinical studies. The median duration of treatment in this pool was 9.0 months (range: 0.7 to 45.1 months).

The most common adverse reactions were nausea (71.1%), fatigue (55.3%), vomiting (37.3%), alopecia (36.1%), anaemia (35.9%), neutropenia (35.1%), constipation (31.7%), decreased appetite

(30.6%), diarrhoea (30.1%), transaminases increased (26.6%), musculoskeletal pain (23.6%), thrombocytopenia (23.1%), and leukopenia (21.5%).

The most common National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) Grade 3 or 4 adverse reactions were neutropenia (18.0%), anaemia (10.5%), fatigue (7.8%), leukopenia (6.0%), thrombocytopenia (5.4%), nausea (4.9%), lymphopenia (3.9%), hypokalaemia (3.8%), transaminases increased (3.5%), diarrhoea (2.5%), vomiting (2.4%), decreased appetite (1.8%), pneumonia (1.3%), and ejection fraction decreased (1.0%). Grade 5 adverse reactions occurred in 1.4% of patients, including ILD/pneumonitis (1.1%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 32.6% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose interruption were neutropenia (12.4%), fatigue (4.7%), anaemia (4.6%), leukopenia (3.2%), upper respiratory tract infection (3.0%), ILD/pneumonitis (2.6%), thrombocytopenia (2.4%), and pneumonia (2.0%). Dose reductions occurred in 20.3% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose reduction were fatigue (5.1%), nausea (4.8%), neutropenia (3.5%), and thrombocytopenia (2.3%). Discontinuation of therapy due to an adverse reaction occurred in 11.7% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reaction associated with permanent discontinuation was ILD/pneumonitis (8.4%).

Enhertu 6.4 mg/kg
The pooled safety population has been evaluated for patients who received at least one dose of Enhertu 6.4 mg/kg (n = 1133), across multiple tumour types in clinical studies. The median duration of treatment in this pool was 5.1 months (range: 0.4 to 41.0 months).

The most common adverse reactions were nausea (64.3%), fatigue (57.3%), anaemia (47.9%), decreased appetite (46.8%), neutropenia (45.9%), vomiting (34.7%), diarrhoea (33.0%), thrombocytopenia (32.9%), leukopenia (31.2%), alopecia (29.0%), constipation (28.2%), and transaminases increased (26.4%).

The most common National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events Grade 3 or 4 adverse reactions were neutropenia (28.4%), anaemia (22.8%), leukopenia (12.3%), thrombocytopenia (10.8%), fatigue (8.6%), hypokalaemia (5.8%), pancytopenia (5.6%), nausea (5.6%), lymphopenia (5.5%), decreased appetite (5.3%), transaminases increased (3.6%), pneumonia (3.0%), febrile neutropenia (2.6%), vomiting (2.6%), diarrhoea (1.9%), weight decreased (1.7%), abdominal pain (1.5%), blood alkaline phosphatase increased (1.2%), blood bilirubin increased (1.2%), interstitial lung disease (ILD, 1.1%), and ejection fraction decreased (1.1%). Grade 5 adverse reactions occurred in 2.2% of patients, including ILD (1.6%).

Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40.7% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose interruption were neutropenia (14.7%), anaemia (8.5%), fatigue (6.0%), ILD (4.7%), leukopenia (3.9%), pneumonia (3.3%), thrombocytopenia (3.2%), decreased appetite (2.7%), upper respiratory tract infection (2.6%). Dose reductions occurred in 29.1% of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reactions associated with dose reduction were fatigue (8.4%), neutropenia (6.4%), nausea (5.6%), decreased appetite (4.1%), and thrombocytopenia (3.8%). Discontinuation of therapy due to an adverse reaction occurred in 13.8 % of patients treated with Enhertu. The most frequent adverse reaction associated with permanent discontinuation was ILD (10.1%).

In patients with gastric cancer treated with Enhertu 6.4 mg/kg (n = 546), 19.2% received a transfusion within 28 days after onset of anaemia or thrombocytopenia. Transfusions were primarily for anaemia.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions in patients who received at least one dose of Enhertu in clinical studies are presented in Table 3. The adverse reactions are listed by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. Frequency categories are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare

(< 1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions in patients treated with trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg in multiple tumour types

System organ class Frequency category	**5.4 mg/kg** Adverse reaction	**6.4 mg/kg** Adverse reaction
Infections and infestations		
Very common	upper respiratory tract infection[a]	upper respiratory tract infection[a]
Common	pneumonia	pneumonia
Blood and lymphatic system disorders		
Very common	anaemia[b], neutropenia[c], thrombocytopenia[d], leukopenia[e]	anaemia[b], neutropenia[c], thrombocytopenia[d], leukopenia[e], lymphopenia[f]
Common	lymphopenia[f], febrile neutropenia, pancytopenia[g]	febrile neutropenia, pancytopenia[g]
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	hypokalaemia[h], decreased appetite	hypokalaemia[h], decreased appetite
Common	dehydration	dehydration
Nervous system disorders		
Very common	headache[i]	
Common	dizziness, dysgeusia	dizziness, headache[i], dysgeusia
Eye disorders		
Common	dry eye, vision blurred[j]	dry eye, vision blurred[j]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common	interstitial lung disease[k], cough	interstitial lung disease[k], cough
Common	dyspnoea, epistaxis	dyspnoea, epistaxis
Gastrointestinal disorders		
Very common	nausea, vomiting, constipation, diarrhoea, abdominal pain[l], stomatitis[m], dyspepsia	nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, abdominal pain[l], stomatitis[m]
Common	abdominal distension, gastritis, flatulence	dyspepsia, abdominal distension, gastritis, flatulence
Hepatobiliary disorders		
Very common	transaminases increased[n]	transaminases increased[n]
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	alopecia	alopecia
Common	rash[o], pruritus, skin hyperpigmentation[p]	rash[o], pruritus, skin hyperpigmentation[p]

System organ class Frequency category	**5.4 mg/kg** Adverse reaction	**6.4 mg/kg** Adverse reaction
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Very common	musculoskeletal pain[q]	musculoskeletal pain[q]
General disorders and administration site condition		
Very common	fatigue[r], pyrexia	fatigue[r], pyrexia, oedema peripheral
Common	oedema peripheral	
Investigations		
Very common	ejection fraction decreased[s], weight decreased	ejection fraction decreased[s], weight decreased
Common	blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased[t], blood creatinine increased	blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased[t], blood creatinine increased
Injury, poisoning and procedural complications		
Common	infusion-related reactions[u]	
Uncommon		infusion-related reactions[u]

[a] Includes influenza, influenza-like illness, nasopharyngitis, pharyngitis, sinusitis, rhinitis, laryngitis and upper respiratory tract infection.

[b] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes anaemia, haemoglobin decreased, red blood cell count decreased and haematocrit decreased. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes anaemia, haemoglobin decreased, haematocrit decreased and red blood cell count decreased.

[c] Includes neutropenia and neutrophil count decreased.

[d] Includes thrombocytopenia and platelet count decreased.

[e] Includes leukopenia and white blood cell count decreased.

[f] Includes lymphopenia and lymphocyte count decreased.

[g] Pancytopenia was defined as a subject that met all 3 criteria of Haemoglobin level < 100 g/L & CTCAE grade 2 or above, Neutrophils < $1.5x10^9$/L & CTCAE grade 1 or above, and Platelets < $100x10^9$/L & non-missing CTCAE grade based on the same lab sample collection date and/or the preferred term pancytopenia.

[h] Includes hypokalaemia and blood potassium decreased.

[i] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes headache, sinus headache and migraine. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes headache and migraine.

[j] Includes vision blurred and visual impairment.

[k] For all tumour types at 5.4 mg/kg, interstitial lung disease includes events that were adjudicated ILD: acute respiratory failure (n = 2), alveolitis (n = 2), bronchiectasis (n = 1), disease progression (n = 1), hypersensitivity pneumonitis (n = 1), idiopathic interstitial pneumonia (n = 1), interstitial lung disease (n = 109), lower respiratory tract infection (n = 1), lung disorder (n = 1), lung infiltration (n = 1), lung opacity (n = 4), lymphangitis (n = 1), organising pneumonia (n = 9), pneumonia (n = 9), pneumonia bacterial (n = 2), pneumonia fungal (n = 1), pneumonitis (n = 136), pulmonary fibrosis (n = 2), pulmonary mass (n = 1), pulmonary toxicity (n = 3), radiation pneumonitis (n = 4), respiratory failure (n = 5). For all tumour types at 6.4 mg/kg, interstitial lung disease includes events that were adjudicated ILD: alveolitis (n = 1), interstitial lung disease (n = 68), lung opacity (n = 2), organising pneumonia (n = 4), pneumonia (n = 1), pneumonitis (n = 98), pulmonary toxicitiy (n = 1), radiation pneumonitis (n = 1), and respiratory failure (n = 5).

[l] Includes abdominal discomfort, gastrointestinal pain, abdominal pain, abdominal pain lower and abdominal pain upper.

[m] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosa erosion and oral mucosal eruption. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes stomatitis, aphthous ulcer, and mouth ulceration.

[n] Includes transaminases increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic function abnormal, liver function test abnormal, liver function test increased and hypertransaminasaemia.

[o] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes rash, rash pustular, rash maculo-papular, rash papular, rash macular and rash pruritic. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes rash, rash pustular, rash maculo-papular, rash papular, and rash pruritic.

[p] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes skin hyperpigmentation, skin discolouration and pigmentation disorder. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes skin hyperpigmentation and pigmentation disorder.

[q] Includes back pain, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, bone pain, neck pain, musculoskeletal chest pain and limb discomfort.

[r] Includes asthenia, fatigue, malaise and lethargy.

[s] For all tumour types at 5.4 mg/kg, ejection fraction decreased includes laboratory parameters of LVEF decrease (n = 312) and/or preferred terms of ejection fraction decreased (n = 99), cardiac failure (n = 5), cardiac failure acute (n = 1), cardiac failure chronic (n = 1), cardiac failure congestive (n = 1) and left ventricular dysfunction (n = 3). For all tumour types at 6.4 mg/kg, ejection fraction decreased includes laboratory parameters of LVEF decrease (n = 125) and/or preferred terms of ejection fraction decreased (n = 20), left ventricular dysfunction (n = 1), cardiac failure (n = 2), cardiac failure acute (n = 1), and cardiac failure congestive (n = 1).

[t] For all tumour types at 5.4 mg/kg, includes blood bilirubin increased, hyperbilirubinaemia, bilirubin conjugated increased and blood bilirubin unconjugated increased. For all tumour types at 6.4 mg/kg, includes blood bilirubin increased, hyperbilirubinaemia and bilirubin conjugated increased.

[u] For all tumour types at 5.4 mg/kg, cases of infusion-related reactions include infusion-related reaction (n = 23) and hypersensitivity (n = 2). For all tumour types at 6.4 mg/kg, cases of infusion-related reactions include infusion-related reaction (n = 6) and hypersensitivity (n = 1). All cases of infusion-related reactions were Grade 1 and Grade 2.

Description of selected adverse reactions

Interstitial lung disease/pneumonitis

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 2335), ILD, pneumonitis, organising pneumonia, and acute interstitial pneumonitis were reported by the investigator in 13.3% of patients. ILD/pneumonitis was confirmed by adjudication in 12.2% of patients, leading to drug discontinuation in 8.4% of patients and drug interruption in 2.6% of patients. Most ILD/pneumonitis cases were Grade 1 (2.9%) and Grade 2 (7.5%). Grade 3 cases occurred in 0.7% and one Grade 4 case occurred. Grade 5 (fatal) events occurred in 1.1% of patients. Median time to first onset was 5.5 months (range: -0.3 to 31.5), including two patients adjudicated as having pre-existing ILD. Recovery was not reported for 30.8% of patients with adjudicated ILD/pneumonitis at a median follow up of 280 days (see sections 4.2 and 4.4).

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 1133), ILD, pneumonitis, organising pneumonia, and acute interstitial pneumonitis were reported by the investigator in 16.9% of patients. ILD/pneumonitis was confirmed by adjudication in 15.4% of patients, leading to drug discontinuation in 10.1% of patients and drug interruption in 4.7% of patients. Most ILD/pneumonitis cases were Grade 1 (4.1%) and Grade 2 (8.6%). Grade 3 cases occurred in 1.1% and one Grade 4 case occurred. Grade 5 (fatal) events occurred in 1.6% of patients. Median time to first onset was 4.1 months (range: -0.5 to 21.0), including two patients adjudicated as having pre-existing ILD. Recovery was not reported for 37.4% of patients with adjudicated ILD/pneumonitis at a median follow up of 251 days (see sections 4.2 and 4.4).

Neutropenia

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies (n = 2335) across multiple tumour types, neutropenia was reported in 35.1% of patients and 18.0% had Grade 3 or 4 events. Median time to onset was 42 days (range: 1 day to 31.9 months), and median duration of the first event was 21 days (range: 1 day to 17.1 months). Febrile neutropenia was reported in 1.0% of patients and <0.1% were Grade 5 (see section 4.2).

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 1133), neutropenia was reported in 45.9% of patients and 28.4% had Grade 3 or 4 events. Median time to onset was 16 days (range: 1 day to 24.8 months), and median duration of the first event was 9 days (range: 1 day to 17.2 months). Febrile neutropenia was reported in 2.6% of patients and 0.1% were Grade 5 (see section 4.2).

Left ventricular dysfunction
In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 2335), LVEF decrease was reported in 108 patients (4.6%), of which 14 (0.6%) were Grade 1, 80 (3.4%) were Grade 2, 13 (0.6%) were Grade 3 and 1 (<0.1%) were Grade 4. The observed frequency of LVEF decreased based on laboratory parameters (echocardiogram or MUGA scanning) was 296/2075 (14.3%) for Grade 2 and 15/2075 (0.7%) for Grade 3. Treatment with Enhertu has not been studied in patients with LVEF less than 50% prior to initiation of treatment (see section 4.2).

Left ventricular dysfunction led to treatment interruption in 27/2335 (1.2%) patients. The median time to worst grade LVEF was 4.8 months, and the median time to recovery (≥90% baseline) from worst grade LVEF was 6.3 months.

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 1133), LVEF decrease was reported in 23 patients (2.0%), of which 1 (0.1%) was Grade 1, 16 (1.4%) were Grade 2, and 6 (0.5%) were Grade 3. The observed frequency of LVEF decreased based on laboratory parameters (echocardiogram or MUGA scanning) was 114/953 (12.0%) for Grade 2, and 11/953 (1.2%) for Grade 3.

Left ventricular dysfunction led to treatment interruption in 6/1133 (0.5%) patients. The median time to worst grade LVEF was 5.5 months, and the median time to recovery (≥90% baseline) from worst grade LVEF was 2.8 months.

Infusion-related reactions

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies (n = 2335) across multiple tumour types, infusion-related reactions were reported in 25 patients (1.1%), the majority of which were Grade 1 or Grade 2 severity. Five events (0.2%) of infusion-related reactions led to dose interruptions, and 1 event (<0.1%) led to discontinuation.

In patients treated with Enhertu 6.4 mg/kg in clinical studies (n = 1133) across multiple tumour types, infusion-related reactions were reported in 7 patients (0.6%), all of which were Grade 1 or Grade 2 severity. No Grade 3 events were reported. One event (0.1%) of infusion-related reaction led to dose interruption, and no events led to discontinuation.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. Across 5.4 mg/kg and 6.4 mg/kg doses evaluated in clinical studies, 2.2% (70/3124) of evaluable patients developed antibodies against trastuzumab deruxtecan following treatment with Enhertu. The incidence of treatment-emergent neutralising antibodies against trastuzumab deruxtecan was 0.1% (3/3124). There was no apparent effect between development of antibodies on the pharmacokinetics, safety and/or effectiveness of Enhertu.

Paediatric population

Safety has not been established in this population.

Elderly

In patients treated with Enhertu 5.4 mg/kg in clinical studies across multiple tumour types (n = 2335), 28.9% were 65 years or older and 6.3% were 75 years or older. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients aged 65 years or older (48.4%) as compared to patients younger than 65 years old (43.2%), leading to more discontinuations due to adverse reactions. The incidence of fatal adverse reactions was 2.4% in patients aged 65 years or older and 1% in patients younger than 65 years of age.

Of the 1133 patients across multiple tumour types in clinical studies treated with Enhertu 6.4 mg/kg, 39.6% were 65 years or older and 7.9% were 75 years or older. The incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients 65 years or older was 60.8% and 61.1% in younger patients. There was a higher incidence of Grade 3-4 adverse reactions observed in patients 75 years of age or older (64.4%) compared to patients less than 75 years of age (60.7%). In patients 75 years or older, there was a higher incidence of serious adverse reactions (34.4%) and fatal events (4.4%) compared to patients less than 75 years (21.2% and 1.6%). Data are limited to establish the safety in patients 75 years or older.

Ethnic differences

In clinical studies, no relevant differences in exposure or efficacy were observed between patients of different ethnic groups. Asian patients receiving Enhertu 6.4 mg/kg had a higher incidence (≥ 10% difference) of neutropenia (58.3% vs. 29.4%), anaemia (55.2% vs. 38.3%), leukopenia (46.7% vs. 10.5%), and thrombocytopenia (43.1% vs. 19.3%) compared to non-Asian patients. In Asian patients, 3.4% experienced a bleeding event within 14 days after onset of thrombocytopenia compared to 0.8% of non-Asian patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The maximum tolerated dose of trastuzumab deruxtecan has not been determined. In clinical studies, single doses higher than 8.0 mg/kg have not been tested. In case of overdose, patients must be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions and appropriate symptomatic treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) inhibitors, ATC code: L01FD04

Mechanism of action

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, is a HER2-targeted antibody-drug conjugate. The antibody is a humanised anti-HER2 IgG1 attached to deruxtecan, a topoisomerase I inhibitor (DXd) bound by a tetrapeptide-based cleavable linker. The antibody-drug conjugate is stable in plasma. The function of the antibody portion is to bind to HER2 expressed on the surface of certain tumour cells. After binding, the trastuzumab deruxtecan complex then undergoes internalisation and intracellular linker cleavage by lysosomal enzymes that are upregulated in cancer cells. Upon release, the membrane-permeable DXd causes DNA damage and apoptotic cell death. DXd, an exatecan derivative, is approximately 10 times more potent than SN-38, the active metabolite of irinotecan.

In vitro studies indicate that the antibody portion of trastuzumab deruxtecan, which has the same amino acid sequence as trastuzumab, also binds to FcγRIIIa and complement C1q. The antibody mediates antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in human breast cancer cells that overexpress HER2. In addition, the antibody inhibits signalling through the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) pathway in human breast cancer cells that overexpress HER2.

Clinical efficacy

HER2-positive breast cancer

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast03, a multicentre, open-label, active-controlled, randomised, two-arm phase 3 study that enrolled patients with HER2-positive, unresectable or metastatic breast cancer who received prior trastuzumab and taxane therapy for metastatic disease or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant therapy.

Archival breast tumour samples were required to show HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with untreated and symptomatic brain metastases, patients with a history of clinically significant cardiac disease and patients with prior treatment with an anti-HER2 antibody-drug conjugate in the metastatic setting. Patients were randomised 1:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (N = 261) or trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N = 263) administered by intravenous infusion once every three weeks. Randomisation was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab, and history of visceral disease. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity.

The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as evaluated by blinded independent central review (BICR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1). Overall survival (OS) was a key secondary efficacy outcome measure. PFS based on investigator assessment, confirmed objective response rate (ORR), and duration of response (DOR) were secondary endpoints.

Patient demographics and baseline disease characteristics were balanced between treatment arms. Of the 524 patients randomised, the baseline demographic and disease characteristics were: median age 54 years (range: 20 to 83); 65 years or older (20.2%); female (99.6%); Asian (59.9%), White (27.3%), Black or African American (3.6%); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (62.8%) or 1 (36.8%); hormone receptor status (positive: 51.9%); presence of visceral disease (73.3%); presence of brain metastases at baseline (15.6%); and 48.3% of patients received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting. The percentage of patients who had not received prior treatment for metastatic disease was 9.5%. The percentage of patients who were previously treated with pertuzumab was 61.1%.

At the prespecified interim analysis for PFS based on 245 events (73% of total events planned for final analysis), the study showed a statistically significant improvement in PFS per BICR in patients randomised to Enhertu compared to trastuzumab emtansine. PFS by BICR data from the primary analysis (data cutoff 21 May 2021) and updated OS, ORR and DOR results from data cutoff 25 July 2022 are presented in Table 4.

Table 4: Efficacy results in DESTINY-Breast03

Efficacy parameter	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansine N = 263
Progression-free survival (PFS) per BICR[a]		
Number of events (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Median, months (95% CI)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.22, 0.37)	
p-value	p < 0.000001[†]	
Overall survival (OS)[b]		
Number of events (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
Median, months (95% CI)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.47, 0.87)	
p-value[c]	p = 0.0037	
PFS per BICR (updated)[b]		
Number of events (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
Median, months (95% CI)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
Hazard ratio (95% CI)	0.33 (0.26, 0.43)	
Confirmed objective response rate (ORR) per BICR[b]		
n (%)	205 (78.5)	92 (35.0)
95% CI	(73.1, 83.4)	(29.2, 41.1)
Complete response n (%)	55 (21.1)	25 (9.5)
Partial response n (%)	150 (57.5)	67 (25.5)
Duration of response per BICR[b]		
Median, months (95% CI)	36.6 (22.4, NE)	23.8 (12.6, 34.7)

CI = confidence interval; NE = not estimable; NR = not reached

[†]Presented as 6 decimal places

[a] Data cutoff 21 May 2021

[b] Data cutoff 25 July 2022 for a pre-planned OS interim analysis

[c] The p-value is based on a stratified log-rank test; crossed the efficacy boundary of 0.013.

Figure 1: Kaplan-Meier plot of overall survival (Data cutoff 25 July 2022)

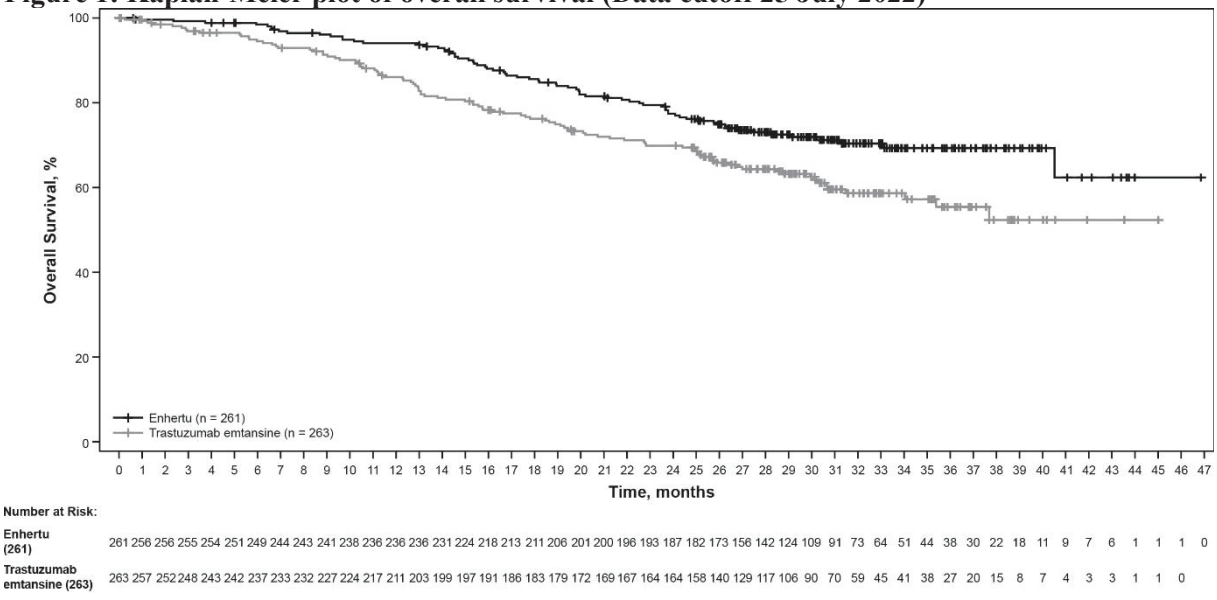
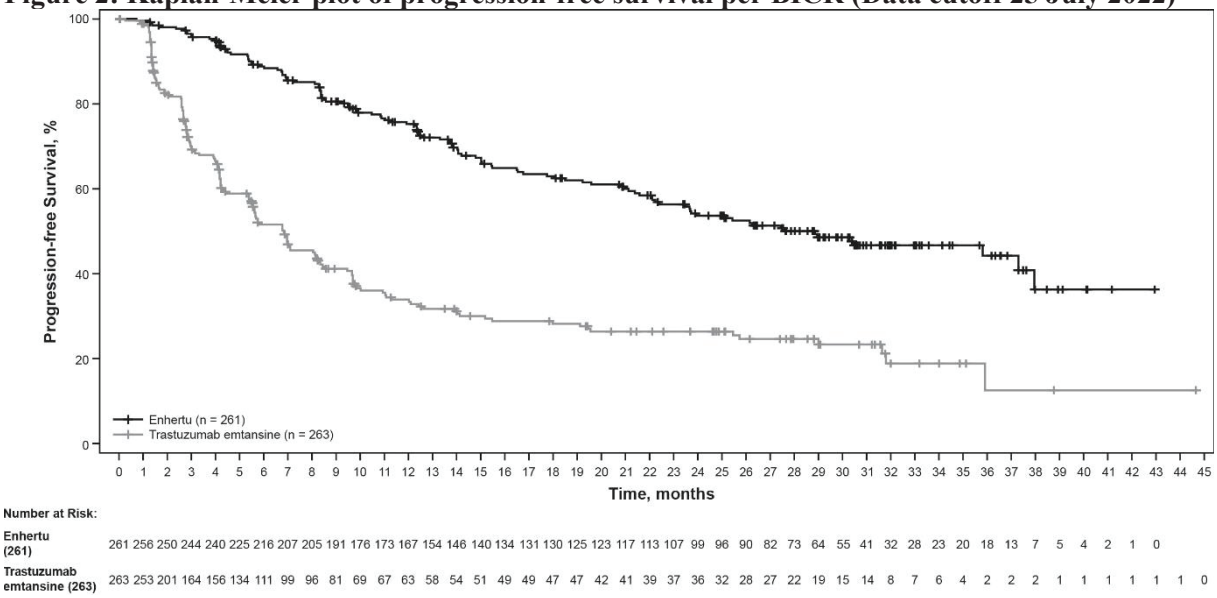


Figure 2: Kaplan-Meier plot of progression-free survival per BICR (Data cutoff 25 July 2022)



Similar PFS results were observed across prespecified subgroups including prior pertuzumab therapy, hormone receptor status, and presence of visceral disease.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

The efficacy and safety of Enhertu were evaluated in study DESTINY-Breast02, a Phase 3, randomised, multicentre, open-label, active-controlled study that enrolled patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, who were resistant or refractory to prior T-DM1 therapy. Archival breast tumour samples were required to show HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with untreated and symptomatic brain metastases and patients with a history of clinically significant cardiac disease. Patients were randomised 2:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (n = 406) by intravenous infusion every three weeks, or treatment of physician's choice (n = 202, trastuzumab plus capecitabine or lapatinib plus capecitabine). Randomisation was stratified by hormone receptor status, prior treatment with pertuzumab and history of visceral disease. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent or unacceptable toxicity.

The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as assessed by blinded independent central review (BICR) based on RECIST v1.1. Overall survival (OS) was a key secondary efficacy outcome measure. PFS based on investigator assessment, confirmed objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) were secondary objectives.

Demographic and baseline disease characteristics were similar between treatment arms. Of the 608 patients randomised, the median age was 54 years (range 22 to 88); female (99.2%); White (63.2%), Asian (29.3%), Black or African American (2.8%); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (57.4%) or 1 (42.4%); hormone receptor status (positive: 58.6%); presence of visceral disease (78.3%); presence of brain metastases at baseline (18.1%) and 4.9% of patients received one line of prior systemic therapy in the metastatic setting.

Efficacy results are summarised in Table 5 and Figures 3 and 4.

Table 5: Efficacy results in DESTINY-Breast02

Efficacy parameter	Enhertu N = 406	Treatment of physician's choice N = 202
PFS per BICR		
Number of events (%)	200 (49.3)	125 (61.9)
Median, months (95% CI)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
Hazard ratio (95% CI)	0.36 (0.28, 0.45)	
p-value	p < 0.000001†	
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	143 (35.2)	86 (42.6)
Median, months (95% CI)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.66 (0.50, 0.86)	
p-valuea	p = 0.0021	
PFS per investigator assessment		
Number of events (%)	206 (50.7)	152 (75.2)
Median, months (95% CI)	16.7 (14.3, 19.6)	5.5 (4.4, 7.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.28 (0.23, 0.35)	
Confirmed objective response rate (ORR) per BICR		
n (%)	283 (69.7)	59 (29.2)
95% CI	(65.0, 74.1)	(23.0, 36.0)
Complete response n (%)	57 (14.0)	10 (5.0)
Partial response n (%)	226 (55.7)	49 (24.3)
Duration of response per BICR		
Median, months (95% CI)	19.6 (15.9, NE)	8.3 (5.8, 9.5)

CI = confidence interval; NE = not estimable

† Presented as 6 decimal places

[a] The p-value is based on a stratified log-rank test; crossed the efficacy boundary of 0.004.

Figure 3: Kaplan-Meier plot of progression-free survival per BICR

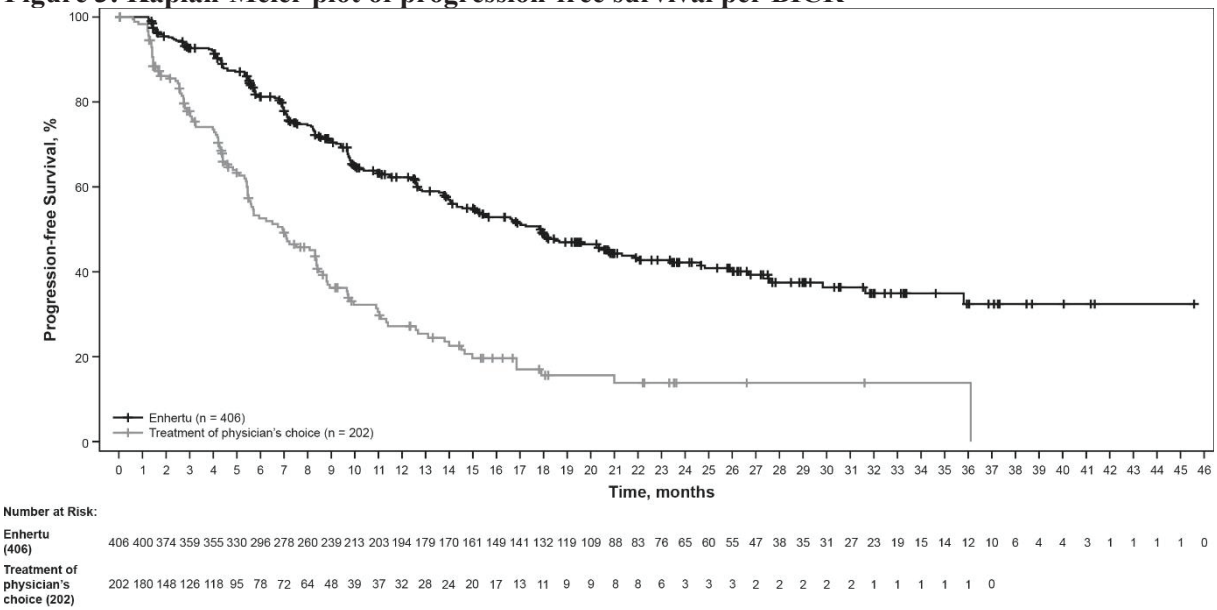
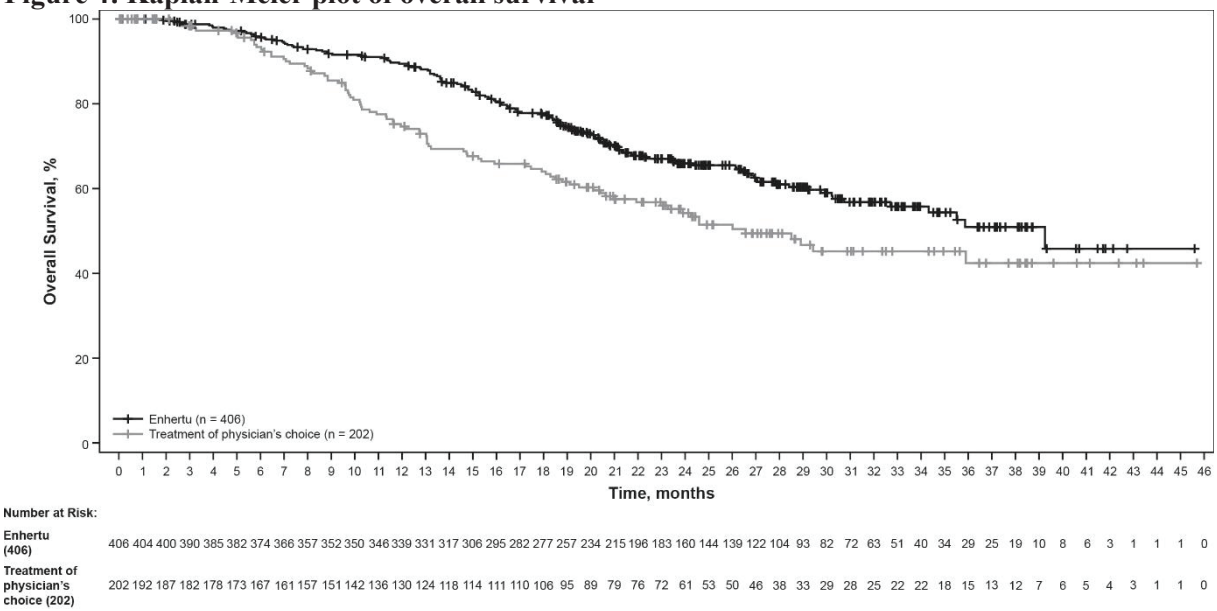


Figure 4: Kaplan-Meier plot of overall survival



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast01, a multicentre, open-label, single-arm Phase 2 study that enrolled patients with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who had received two or more prior anti-HER2-based regimens, including trastuzumab emtansine (100%), trastuzumab (100%) and pertuzumab (65.8%). Archival breast tumour samples were required to show HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH-positive. The study excluded patients with a history of treated ILD or ILD at screening, patients with untreated or symptomatic brain metastases, and patients with a history of clinically significant cardiac disease. Patients enrolled had at least 1 measurable lesion per RECIST v1.1. Enhertu was administered by intravenous infusion at 5.4 mg/kg once every three weeks until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was confirmed objective response rate (ORR) according to RECIST v1.1 in the intent-to-treat (ITT) population as evaluated by independent central review (ICR). The secondary efficacy outcome measure was duration of response (DOR).

Of the 184 patients enrolled in DESTINY-Breast01, baseline demographic and disease characteristics were: median age 55 years (range: 28 to 96); 65 years or older (23.9%); female (100%); White (54.9%), Asian (38.0%), Black or African American (2.2%); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 (55.4%) or 1 (44.0%); hormone receptor status (positive: 52.7%); presence of visceral disease (91.8%); previously treated and stable brain metastases (13.0%); median number of prior therapies in the metastatic setting: 5 (range: 2 to 17); sum of diameters of target lesions (< 5 cm: 42.4%, ≥ 5 cm: 50.0%).

An earlier analysis (median duration of follow-up 11.1 months [range: 0.7 to 19.9 months]) showed a confirmed objective response rate of 60.9% (95% CI: 53.4, 68.0) with 6.0% being complete responders and 54.9% being partial responders; 36.4% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1% were not evaluable. Median duration of response at that time was 14.8 months (95% CI: 13.8, 16.9) with 81.3% of responders having a response of ≥ 6 months (95% CI: 71.9, 87.8). Efficacy results from an updated data cutoff with median duration of follow-up of 20.5 months (range: 0.7 to 31.4 months) are shown in Table 6.

Table 6: Efficacy results in DESTINY-Breast01 (intent-to-treat analysis set)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Confirmed objective response rate (95% CI)*†	61.4% (54.0, 68.5)
Complete response (CR)	6.5%
Partial response (PR)	54.9%
Duration of response‡	
Median, months (95% CI)	20.8 (15.0, NR)
% with duration of response ≥ 6 months (95% CI)§	81.5% (72.2, 88.0)

ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method
CI = confidence interval
95% CIs calculated using Brookmeyer-Crowley method
*Confirmed responses (by blinded independent central review) were defined as a recorded response of either CR/PR, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed.
†Of the 184 patients, 35.9% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1% were not evaluable.
‡Includes 73 patients with censored data
§Based on Kaplan-Meier estimation
NR = not reached

Consistent anti-tumour activity was observed across prespecified subgroups based on prior pertuzumab therapy and hormone receptor status.

HER2-low and HER2-ultralow breast cancer

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)
The efficacy and safety of Enhertu were evaluated in study DESTINY-Breast06, a randomised, multicentre, open-label Phase 3 study that randomised 866 adult patients with advanced or metastatic HR+ breast cancer with HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow expression as determined by the PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluated at a central laboratory. HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining, described as IHC >0<1+ in the study) is defined as faint and incomplete membrane HER2 staining that is seen in 10% or fewer tumour cells. Patients were eligible if they had disease progression on (a) at least 2 lines of endocrine therapy in the metastatic setting or (b) one line of endocrine therapy in the metastatic setting and demonstrated progression within 24 months of the start of adjuvant endocrine therapy, or within 6 months of starting first line endocrine therapy in combination with a CDK 4/6 inhibitor in the metastatic setting. Patients with prior chemotherapy in the neo-adjuvant or adjuvant setting were eligible if they had a disease-free interval greater than 12 months. The study excluded patients with prior chemotherapy for advanced or metastatic disease, patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, uncontrolled or significant cardiovascular disease, untreated and symptomatic brain metastases, or ECOG performance status >1.

Patients were randomised 1:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (N = 436) by intravenous infusion every three weeks or physician's choice of single agent chemotherapy (N = 430, capecitabine 60%, nab-paclitaxel 24%, or paclitaxel 16%). Randomisation was stratified by prior CDK4/6 inhibitor use (yes or no), prior taxane use in the non-metastatic setting (yes or no), and HER2 IHC status of tumour samples (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0 <1+). Treatment with Enhertu was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity.

The primary efficacy outcome measure was PFS in patients with HER2-low breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Key secondary efficacy outcome measures were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population (HER2-low and HER2-ultralow), OS in HER2-low patients, and OS in the overall population. ORR and DOR were secondary endpoints.

In the overall population, demographics and baseline tumour characteristics were similar between treatment arms. Of the 866 patients randomised, the median age was 57 years (range: 28 to 87); 31% were age 65 or older; 99.9% were female; 53% were White, 35% were Asian, and 1% were Black or

African American. Patients had an ECOG performance status of 0 (59%) or 1 (39%) at baseline; 18% were IHC >0<1+, 55% were IHC 1+, 27% were IHC 2+/ISH-; 67% had liver metastases, 32% had lung metastases, 8% had brain metastases, and 3% had bone-only metastases. Patients had a median of 2 prior lines of endocrine therapy in the metastatic setting (range: 1 to 5) with 17% having 1 and 68% having 2. Eighty-nine percent of patients had prior endocrine therapy in combination with CDK4/6i treatment in the metastatic setting, 47% had prior anthracycline use, and 41% had prior taxane use in the non-metastatic setting.

Efficacy results are summarised in Table 7 and Figures 5 and 6.

Table 7: Efficacy Results in DESTINY-Breast06

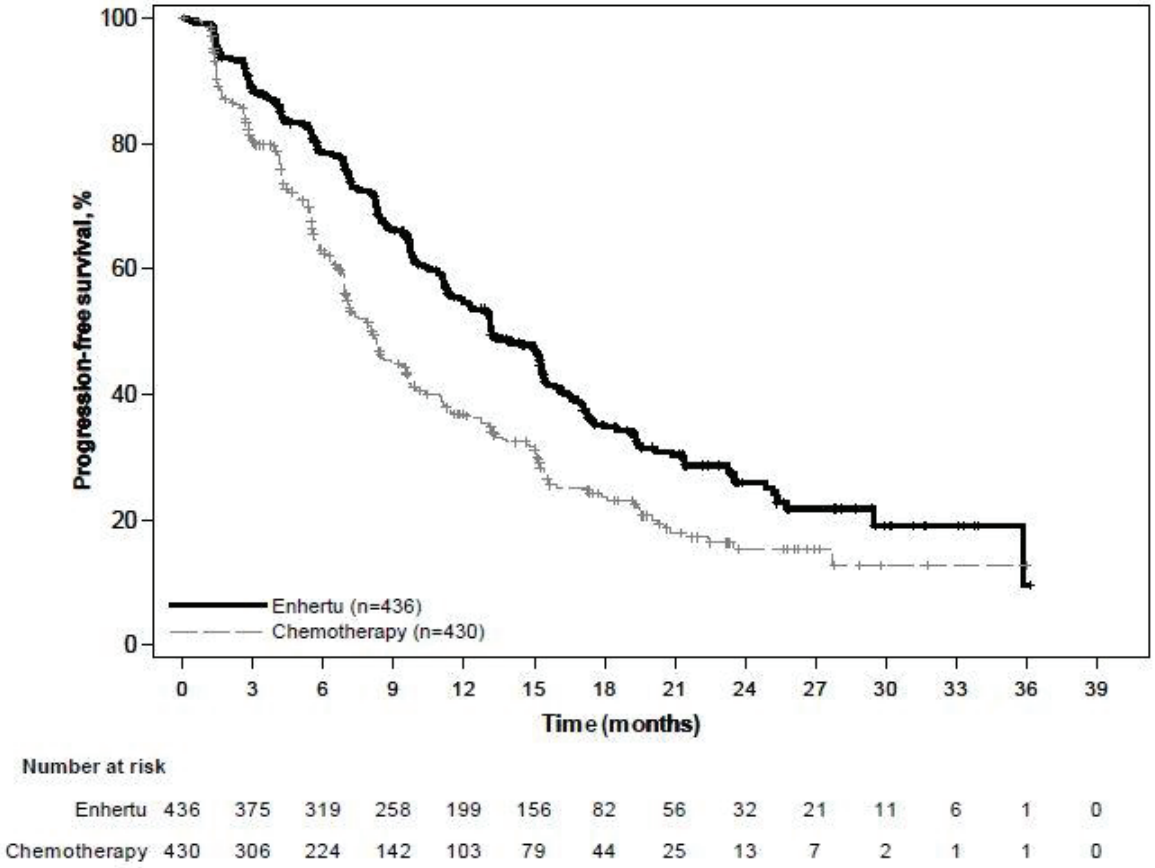
Efficacy Parameter	HER2-low		Overall Population (HER2-low and HER2-ultralow)	
	Enhertu (N = 359)	Chemotherapy (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Chemotherapy (N = 430)
Progression Free Survival per BICR				
Number of events (%)	225 (62.7)	232 (65.5)	269 (61.7)	271 (63.0)
Median, months (95% CI)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)		0.64 (0.54, 0.76)	
p-value	<0.0001		<0.0001	
Overall Survival*				
Number of events (%)	136 (37.9)	146 (41.2)	161 (36.9)	174 (40.5)
Median, months (95% CI)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.83 (0.66, 1.05)		0.81 (0.66, 1.01)	
Confirmed Objective Response Rate per BICR†				
n (%)	203 (56.5)	114 (32.2)	250 (57.3)	134 (31.2)
95% CI	51.2, 61.7	27.4, 37.3	52.5, 62.0	26.8, 35.8
Duration of Response per BICR†				
Median, months (95% CI)	14.1 (11.8, 15.9)	8.6 (6.7, 11.3)	14.3 (12.5, 15.9)	8.6 (6.9, 11.5)

Data cutoff: 18 March 2024
CI = confidence interval
*First planned interim analysis
†Results were not controlled for type 1 error and should be interpreted descriptively

Consistent PFS benefit was observed across multiple prespecified subgroups, including HER2 expression (IHC >0 <1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), prior CDK4/6 inhibitor use (yes or no), prior taxane use in the non-metastatic setting (yes or no), and number of prior lines of endocrine therapy in the metastatic setting.

In the HER2-ultralow subgroup (n = 152), median PFS was 13.2 months (95% CI: 9.8, 17.3) in patients randomised to Enhertu (N = 76) and 8.3 months (95% CI: 5.8, 15.2) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.78 (95% CI: 0.50, 1.21). Median OS was 29.5 months (95% CI: 27.9, NE) in patients randomised to Enhertu and 27.4 months (95% CI: 19.4, NE) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.75 (95% CI: 0.43, 1.29). Confirmed objective response rate was 61.8% (95% CI: 50.0, 72.8) and 26.3% (95% CI: 16.9, 37.7) in patients randomised to Enhertu and chemotherapy, respectively. Median duration of response was 14.3 months (95% CI: 9.2, 20.7) and 14.1 months (95% CI: 5.9, not estimable) in patients randomised to Enhertu and chemotherapy, respectively.

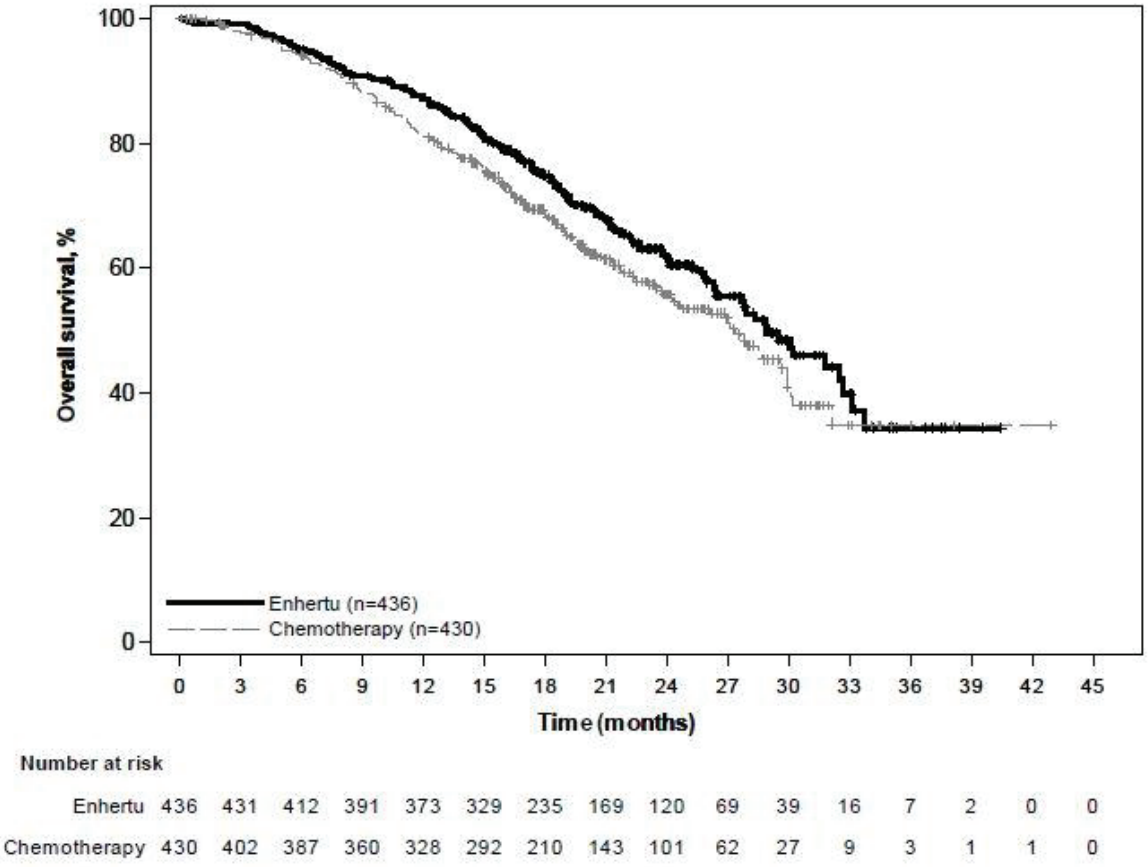
Figure 5: Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival (Overall Population)



Number at risk

Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Chemotherapy	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Figure 6: Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Overall Population)



Number at risk

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Chemotherapy	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Breast04, a phase 3, randomised, multicentre, open-label study that enrolled 557 adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer. The study included 2 cohorts: 494 hormone receptor positive (HR+) patients and 63 hormone receptor negative (HR-) patients. HER2-low expression was defined as IHC 1+ (defined as faint, partial staining of the membrane in greater than 10% of the cancer cells) or IHC 2+/ISH-, as determined by the PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluated at a central laboratory. Patients must have received chemotherapy in the metastatic setting or have developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. According to the inclusion criteria, patients who were HR+ must have received at least one endocrine therapy and be ineligible for further endocrine therapy at the time of randomisation. Patients were randomised 2:1 to receive either Enhertu 5.4 mg/kg (N = 373) by intravenous infusion every three weeks or physician's choice of chemotherapy (N = 184, eribulin 51.1%, capecitabine 20.1%, gemcitabine 10.3%, nab paclitaxel 10.3%, or paclitaxel 8.2%). Randomisation was stratified by HER2 IHC status of tumour samples (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-), number of prior lines of chemotherapy in the metastatic setting (1 or 2) and HR status/prior CDK4/6i treatment (HR+ with prior CDK4/6 inhibitor treatment, HR+ without prior CDK4/6 inhibitor treatment, or HR-). Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated or symptomatic brain metastases or ECOG performance status > 1.

The primary efficacy endpoint was progression-free survival (PFS) in patients with HR+ breast cancer assessed by BICR based on RECIST v1.1. Key secondary efficacy endpoints were PFS assessed by BICR based on RECIST v1.1 in the overall population (all randomised HR+ and HR- patients), overall survival (OS) in HR+ patients and OS in the overall population. ORR, DOR and patient-reported outcomes (PROs) were secondary endpoints.

Demographics and baseline tumour characteristics were similar between treatment arms. Of the 557 patients randomised, the median age was 57 years (range: 28 to 81); 23.5% were age 65 or older; 99.6% were female and 0.4% were male; 47.9% were White, 40.0% were Asian and 1.8% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of 0 (54.8%) or 1 (45.2%) at baseline; 57.6% were IHC 1+, 42.4% were IHC 2+/ISH-; 88.7% were HR+ and 11.3% HR-; 69.8% had liver metastases, 32.9% had lung metastases, and 5.7% had brain metastases. The percentage of patients who had prior anthracycline use in the (neo)adjuvant setting was 46.3% and 19.4% in the locally advanced and/or metastatic setting. In the metastatic setting, patients had a median of 3 prior lines of systemic therapy (range: 1 to 9) with 57.6% having 1 and 40.9% having 2 prior chemotherapy regimens; 3.9% were early progressors (progression in the neo/adjuvant setting). In HR+ patients, the median number of prior lines of endocrine therapy was 2 (range: 0 to 9) and 70% had prior CDK4/6 inhibitor treatment.

Efficacy results are summarised in Table 8 and Figures 7 and 8.

Table 8: Efficacy results in DESTINY-Breast04

Efficacy parameter	**HR+ cohort**		**Overall population (HR+ and HR- cohort)**	
	Enhertu (N = 331)	**Chemotherapy (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemotherapy (N = 184)**
Overall survival				
Number of events (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Median, months (95% CI)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)

Efficacy parameter	HR+ cohort		Overall population (HR+ and HR- cohort)	
	Enhertu (N = 331)	**Chemotherapy (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemotherapy (N = 184)**
Hazard ratio (95% CI)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-value	0.0028		0.001	
Progression-free survival per BICR				
Number of events (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Median, months (95% CI)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Hazard ratio (95% CI)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	
Confirmed objective response rate per BICR*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52.3)	30 (16.3)
95% CI	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Complete Response n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Partial Response n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duration of response per BICR*				
Median, months (95% CI)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = confidence interval
*Based on data from electronic case report form for the HR+ cohort: N = 333 for Enhertu arm and N = 166 chemotherapy arm.

Consistent OS and PFS benefit were observed across prespecified subgroups, including HR status, prior CDK4/6i treatment, number of prior chemotherapies and IHC 1+ and IHC 2+/ISH- status. In the HR- subgroup, median OS was 18.2 months (95% CI: 13.6, not estimable) in patients randomised to Enhertu compared to 8.3 months (95% CI: 5.6, 20.6) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.48 (95% CI: 0.24, 0.95). Median PFS was 8.5 months (95% CI: 4.3, 11.7) in patients randomised to Enhertu and 2.9 months (95% CI: 1.4, 5.1) in patients randomised to chemotherapy with a hazard ratio of 0.46 (95% CI: 0.24, 0.89).

At an updated descriptive analysis with a median follow-up of 32 months, OS improvements were consistent with the primary analysis. The HR in the overall population was 0.69 (95% CI: 0.55, 0.86) with a median OS of 22.9 months (95% CI: 21.2, 24.5) in the Enhertu arm versus 16.8 months (95% CI: 14.1, 19.5) in the chemotherapy arm. The Kaplan-Meier curve for the updated OS analysis is shown in Figure 7.

Figure 7: Kaplan-Meier plot of overall survival (overall population) (updated analysis)

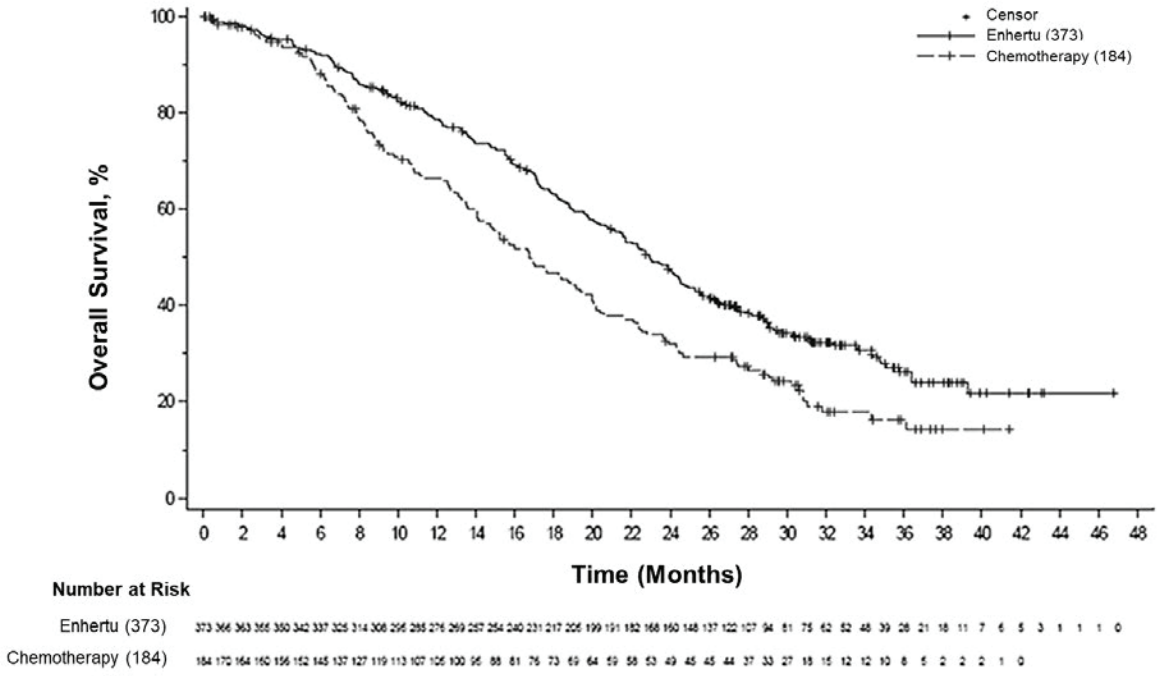
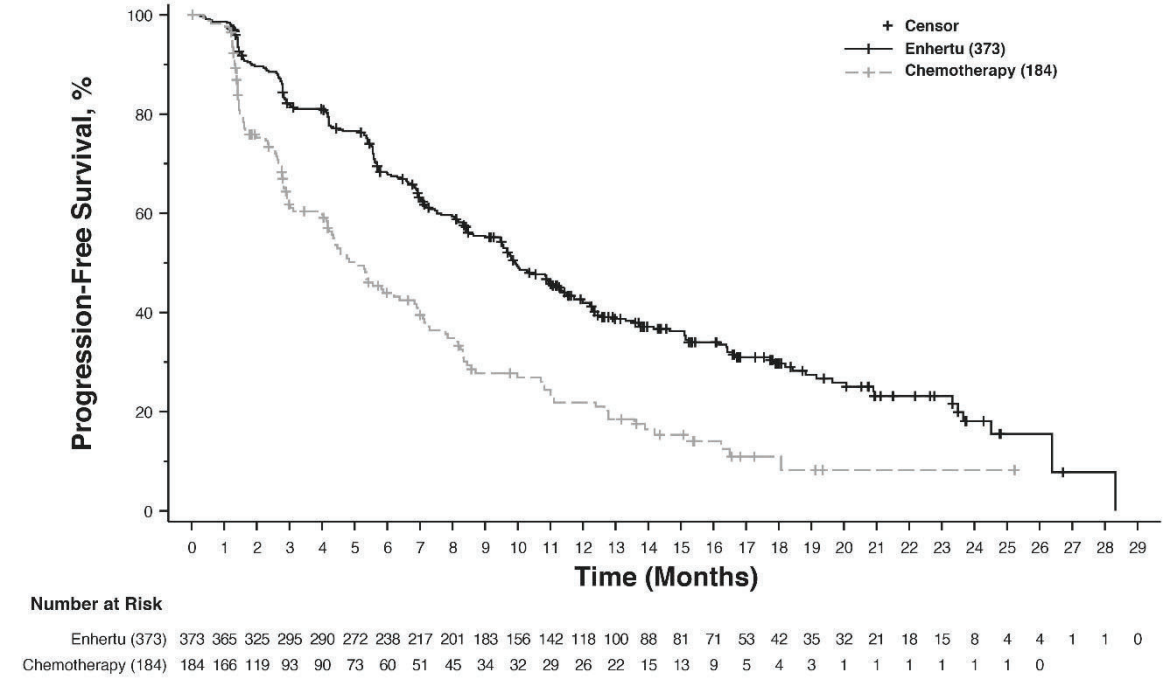


Figure 8: Kaplan-Meier plot of progression-free survival per BICR (overall population)



NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Lung02, a phase 2, randomised study evaluating two dose levels. The treatment dosage assignment was blinded to patients and investigators. The study included adult patients with metastatic HER2-mutant NSCLC who had received at least one regimen containing platinum-based chemotherapy. Identification of an activating HER2 (ERBB2) mutation was prospectively determined in tumour tissue by local laboratories using a validated test such as next generation sequencing, polymerase chain reaction or mass spectrometry. Patients were

randomised 2:1 to receive Enhertu 5.4 mg/kg or 6.4 mg/kg every 3 weeks, respectively. Randomisation was stratified by prior anti-programmed cell death receptor-1 (PD-1) and/or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) treatment (yes versus no). Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening and clinically significant cardiac disease. Patients were also excluded for untreated and symptomatic brain metastases or ECOG performance status >1.

The primary efficacy outcome measure was confirmed ORR as assessed by BICR using RECIST v1.1. The secondary efficacy outcome measure was DOR.

Demographic and baseline disease characteristics from the 102 patients enrolled in the 5.4 mg/kg arm were: median age 59.4 years (range 31 to 84); female (63.7%); Asian (63.7%), White (22.5%), or Other (13.7%); ECOG performance status 0 (28.4%) or 1 (71.6%); 97.1% had a mutation in the ERBB2 kinase domain, 2.9% in the extracellular domain; 96.1% had a HER2 mutation in exon 19 or exon 20; 34.3% had stable brain metastases; 46.1% were former smokers, none were current smokers; 21.6% had a prior lung resection. In the metastatic setting, 32.4% had greater than 2 prior systemic therapies, 100% received platinum-based therapy, 73.5% received anti-PD-1/PD-L1 therapy, and 50.0% had prior treatment with platinum therapy and anti-PD-1/PD-L1 therapy in combination.

Efficacy results are summarised in Table 9. The median duration of follow-up was 11.5 months (data cutoff: 23 December 2022).

Table 9: Efficacy results in DESTINY-Lung02

Efficacy parameter	**DESTINY-Lung02 5.4 mg/kg N = 102**
Confirmed objective response rate (ORR) per BICR	
n (%)	50 (49.0)
(95% CI)*	(39.0, 59.1)
Complete response (CR) n (%)	1 (1.0)
Partial response (PR) n (%)	49 (48.0)
Duration of response	
Median, months (95% CI) †	16.8 (6.4, NE)

*95% CI calculated using Clopper-Pearson method
CI = confidence interval, NE = not estimable
†95% CI calculated using Brookmeyer-Crowley method

Gastric cancer

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)
The efficacy and safety of Enhertu were evaluated in DESTINY-Gastric04, a Phase 3, randomised, multicentre, open-label, active-controlled study. The study included adult patients with HER2-positive locally advanced, unresectable, or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. Patients were randomised 1:1 to receive either Enhertu (N=246) or ramucirumab plus paclitaxel (N=248). Randomisation was stratified by HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive), geographical region (Asia [excluding mainland China] versus Western Europe versus mainland China/rest of the world), and time to progression on first-line therapy (<6 months or ≥6 months). Tumour samples were required to have locally or centrally confirmed HER2 positivity defined as IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with active brain metastases. Treatment was administered until disease progression, death, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was overall survival (OS). PFS, confirmed ORR, and DOR were secondary outcome measures.

Demographic and baseline disease characteristics were similar between treatment arms. Of the 494 patients enrolled in DESTINY-Gastric04, the median age was 63.7 years (range 21.1 to 87.0); 79.4% were male; 49.8% were White, 40.1% were Asian, and 0.4% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of either 0 (37.4%) or 1 (61.9%); 61.1% had gastric adenocarcinoma and 38.9% had GEJ adenocarcinoma; 84% were IHC 3+ and 16% were IHC 2+/ISH-positive; 70% of patients had two or more metastatic sites, 61.7% had liver metastases, 6.9% had brain metastases; 15.6% of patients previously received immunotherapy.

Efficacy results are summarised in Table 10 and Figure 9.

Table 10: Efficacy results in DESTINY-Gastric04

Efficacy Parameter	**Enhertu N=246**	**Ramucirumab plus paclitaxel N=248**
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	124 (50.4)	142 (57.3)
Median, months (95% CI)	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)
Hazard ratio (95% CI)[*]	0.70 (0.55, 0.90)	
p-value[†]	P=0.0044	
Progression-free Survival (PFS) per Investigator Assessment		
Number of events (%)	166 (67.5)	156 (62.9)
Median, months (95% CI)	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)
Hazard ratio (95% CI)[*]	0.74 (0.59, 0.92)	
p-value[†]	p=0.0074	
Confirmed Objective Response Rate (ORR) per Investigator Assessment[††]		
n (%)	104 (44.3)	69 (29.1)
95% CI	(37.8, 50.9)	(23.4, 35.3)
p-value[§]	p=0.0006	
Complete Response n (%)	7 (3.0)	3 (1.3)
Partial Response n (%)	97 (41.3)	66 (27.8)
Duration of Response (DOR) per Investigator Assessment		
Median, months (95% CI)	7.4 (5.7, 10.1)	5.3 (4.1, 5.7)

CI=confidence interval

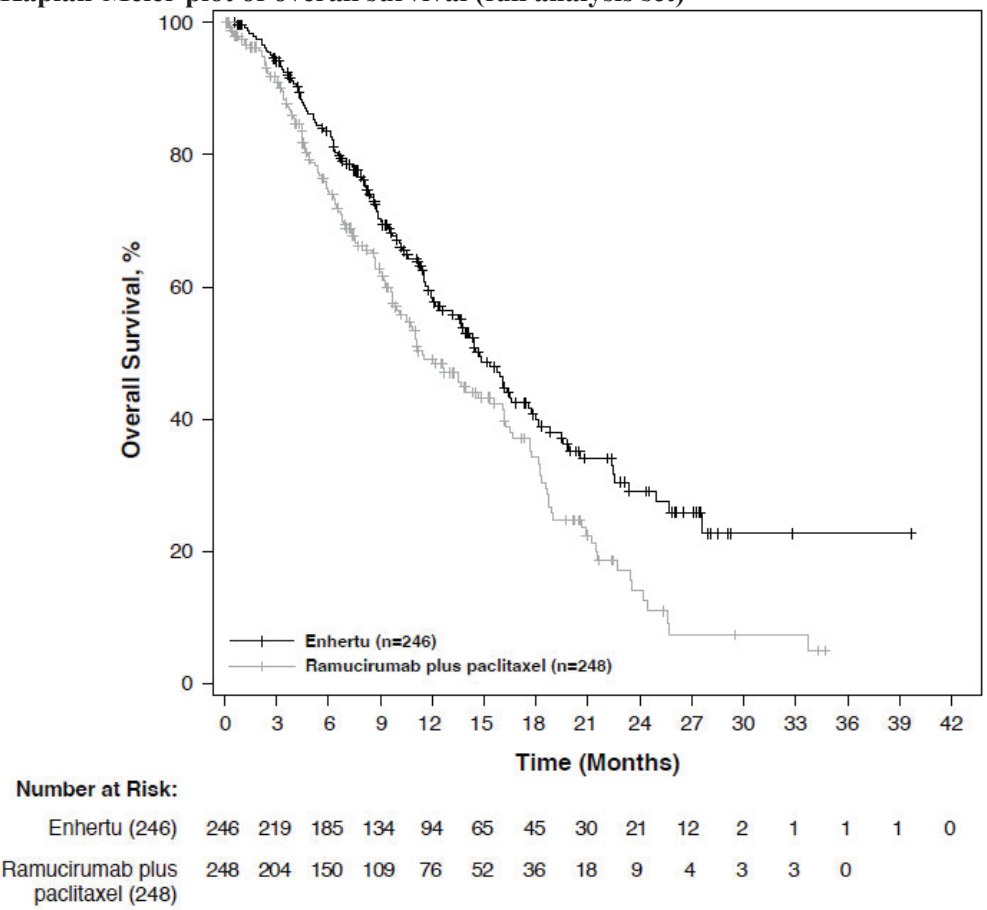
[*]Two-sided p-value from stratified log-rank test and stratified Cox proportional hazards model adjusted for IRT stratification factors: HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+).

[†]Based on log rank test stratified by HER2 status (IHC3+ or IHC2+/ISH+)

[††]ORR-eligible subjects are those who were randomised at least 77 days (i.e., 2 × 6 weeks - 1 week) before DCO date of interim analysis. Confirmed ORR is calculated using the eligible subjects as the denominator: Enhertu = 235, ramucirumab plus paclitaxel = 237

[§]p-value for the difference in ORR uses the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for stratification factor: HER2 status (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+).

Figure 9: Kaplan-Meier plot of overall survival (full analysis set)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Gastric02, a Phase 2, multicentre, open-label, single-arm study conducted at sites in Europe and the United States. The study enrolled patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on a prior trastuzumab-based regimen. Patients were required to have centrally confirmed HER2 positivity defined as IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with active brain metastases. Enhertu was administered by intravenous infusion at 6.4 mg/kg every three weeks until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was confirmed ORR assessed by ICR based on RECIST v1.1. DOR and OS were secondary endpoints.

Of the 79 patients enrolled in DESTINY-Gastric02, demographic and baseline disease characteristics were: median age 61 years (range 20 to 78); 72% were male; 87% were White, 5.0% were Asian and 1.0% were Black or African American. Patients had an ECOG performance status of either 0 (37%) or 1 (63%); 34% had gastric adenocarcinoma and 66% had GEJ adenocarcinoma; 86% were IHC 3+ and 13% were IHC 2+/ISH-positive, and 63% had liver metastases.

Efficacy results for ORR and DOR are summarised in Table 11.

Table 11: Efficacy results in DESTINY-Gastric02 (full analysis set*)

Efficacy parameter	**DESTINY-Gastric02 N = 79**
Data cutoff date 08 November 2021	
Confirmed objective response rate[†] % (95% CI)[‡]	41.8 (30.8, 53.4)

Efficacy parameter	DESTINY-Gastric02 N = 79
Data cutoff date 08 November 2021	
Complete response n (%)	4 (5.1)
Partial response n (%)	29 (36.7)
Duration of response Median[§], months (95% CI)[¶]	8.1 (5.9, NE)

NE = Not estimable
*Includes all patients who received at least one dose of Enhertu
[†]Assessed by independent central review
[‡]Calculated using Clopper-Pearson method
[§]Based on Kaplan-Meier estimate
[¶]Calculated using the Brookmeyer and Crowley method

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)
The efficacy and safety of Enhertu were studied in DESTINY-Gastric01, a Phase 2, multicentre, open-label, randomised study conducted at sites in Japan and South Korea. This supportive study included adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or GEJ adenocarcinoma who had progressed on at least two prior regimens, including trastuzumab, a fluoropyrimidine agent, and a platinum agent. Patients were randomised 2:1 to receive either Enhertu (N = 126) or physician's choice of chemotherapy: either irinotecan (N = 55) or paclitaxel (N = 7). Tumour samples were required to have centrally confirmed HER2 positivity defined as IHC 3+ or IHC 2+/ISH-positive. The study excluded patients with a history of ILD/pneumonitis requiring treatment with steroids or ILD/pneumonitis at screening, patients with a history of clinically significant cardiac disease, and patients with active brain metastases. Treatment was administered until disease progression, death, withdrawal of consent, or unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measure was unconfirmed ORR assessed by ICR based on RECIST v1.1. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), DOR, and confirmed ORR were secondary outcome measures.

Demographic and baseline disease characteristics were similar between treatment arms. Of the 188 patients, the median age was 66 years (range 28 to 82); 76% were male; 100% were Asian. Patients had an ECOG performance status of either 0 (49%) or 1 (51%); 87% had gastric adenocarcinoma and 13% had GEJ adenocarcinoma; 76% were IHC 3+ and 23% were IHC 2+/ISH-positive; 54% had liver metastases; 29% had lung metastases; the sum of diameters of target lesions was < 5 cm in 47%, ≥ 5 to < 10 cm in 30%, and ≥ 10 cm in 17%; 55% had two and 45% had three or more prior regimens in the locally advanced or metastatic setting.

Efficacy results (data cutoff date: 03 June 2020) for Enhertu (n = 126) vs. physician's choice of chemotherapy (n = 62) were confirmed ORR 39.7% (95% CI: 31.1, 48.8) vs. 11.3% (95% CI: 4.7, 21.9). Complete response rate was 7.9% vs. 0% and partial response rate was 31.7% vs. 11.3%. Additional efficacy results for Enhertu vs. physician's choice of chemotherapy were median DOR of 12.5 months (95% CI: 5.6, NE) vs. 3.9 months (95% CI: 3.0, 4.9). Median PFS was 5.6 months (95% CI: 4.3, 6.9) vs. 3.5 months (95% CI: 2.0, 4.3; hazard ratio = 0.47 [95% CI: 0.31, 0.71]). An OS analysis, prespecified at 133 deaths, showed survival benefit with Enhertu treatment compared to the physician's choice group (hazard ratio = 0.60). The median OS was 12.5 months (95% CI: 10.3, 15.2) in the Enhertu group and 8.9 months (95% CI: 6.4, 10.4) in the physician's choice group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies in all subsets of the paediatric population in breast cancer, NSCLC and gastric cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.

The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trastuzumab deruxtecan is administered intravenously. There have been no studies performed with other routes of administration.

Distribution

Based on population pharmacokinetic analysis, the volume of distribution of the central compartment (Vc) of trastuzumab deruxtecan and topoisomerase I inhibitor, DXd, were estimated to be 2.68 L and 28.0 L, respectively.

In vitro, the mean human plasma protein binding of DXd was approximately 97%.

In vitro, the blood to plasma concentration ratio of DXd was approximately 0.6.

Biotransformation

Trastuzumab deruxtecan undergoes intracellular cleavage by lysosomal enzymes to release the DXd.

The humanised HER2 IgG1 monoclonal antibody is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

In vitro metabolism studies in human liver microsomes indicate that DXd is metabolised mainly by CYP3A4 via oxidative pathways.

Elimination

Following intravenous administration of trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic HER2-positive, HER2-low breast cancer or HER2-mutant NSCLC, the clearance of trastuzumab deruxtecan in population pharmacokinetic analysis was calculated to be 0.4 L/day and the clearance of DXd was 18.4 L/h. In patients with locally advanced or metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma, trastuzumab deruxtecan clearance was approximately 20% higher than in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. In cycle 3, the apparent elimination half-life ($t_{1/2}$) of trastuzumab deruxtecan and released DXd was approximately 7 days. Moderate accumulation (approximately 35% in cycle 3 compared to cycle 1) of trastuzumab deruxtecan was observed.

Following intravenous administration of DXd to rats, the major excretion pathway was faeces via the biliary route. DXd was the most abundant component in urine, faeces, and bile. Following single intravenous administration of trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg) to monkeys, unchanged released DXd was the most abundant component in urine and faeces. DXd excretion was not studied in humans.

In vitro interactions

Effects of Enhertu on the pharmacokinetics of other medicinal products
In vitro studies indicate DXd does not inhibit major CYP450 enzymes including CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A. *In vitro* studies indicate that DXd does not inhibit OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, or BSEP transporters.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of Enhertu
In vitro, DXd was a substrate of P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, and BCRP.

No clinically meaningful interaction is expected with medicinal products that are inhibitors of MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B, or BCRP transporters (see section 4.5).

Linearity/non-linearity

The exposure of trastuzumab deruxtecan and released DXd when administered intravenously increased in proportion to dose in the 3.2 mg/kg to 8.0 mg/kg dose range (approximately 0.6 to 1.5 times the recommended dose) with low to moderate inter-subject variability. Based on population pharmacokinetic analysis, inter-subject variability in trastuzumab deruxtecan and DXd elimination clearances were 24% and 28%, respectively, and for central volume of distribution were 16% and 55%, respectively. The intra-subject variability in trastuzumab deruxtecan and DXd AUC values (area under the serum concentration versus time curve) was approximately 8% and 14%, respectively.

Special populations

Based on population pharmacokinetic analysis, age (20-96 years), race, ethnicity, sex and body weight did not have a clinically meaningful effect on exposure of trastuzumab deruxtecan or released DXd.

Elderly
The population PK analysis showed that age (range: 20-96 years) did not affect the PK of trastuzumab deruxtecan.

Renal impairment
No dedicated renal impairment study was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis including patients with mild (creatinine clearance [CLcr] ≥ 60 and < 90 mL/min) or moderate (CLcr ≥ 30 and < 60 mL/min) renal impairment (estimated by Cockcroft-Gault), the pharmacokinetics of the released DXd was not affected by mild or moderate renal impairment as compared to normal renal function (CLcr ≥ 90 mL/min).

Hepatic impairment
No dedicated hepatic impairment study was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis, the impact of changes on pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in patients with total bilirubin ≤ 1.5 times ULN, irrespective of AST level, is not clinically meaningful. There is limited data for patients with total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN, irrespective of AST level, to draw conclusions, and no data is available for patients with total bilirubin > 3 times ULN, irrespective of AST level (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of trastuzumab deruxtecan in children or adolescents.

5.3 Preclinical safety data

In animals, toxicities were observed in lymphatic and haematopoietic organs, intestines, kidneys, lungs, testes and skin following the administration of trastuzumab deruxtecan at exposure levels of the topoisomerase I inhibitor (DXd) below clinical plasma exposure. In these animals, antibody-drug conjugate (ADC) exposure levels were similar or above clinical plasma exposure.

DXd was clastogenic in both an *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay and an *in vitro* Chinese hamster lung chromosome aberration assay and was not mutagenic in an *in vitro* bacterial reverse mutation assay.

Carcinogenicity studies have not been conducted with trastuzumab deruxtecan.

Dedicated fertility studies have not been conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from general animal toxicity studies, trastuzumab deruxtecan may impair male reproductive function and fertility.

There were no animal reproductive or developmental toxicity studies conducted with trastuzumab deruxtecan. Based on results from general animal toxicity studies, trastuzumab deruxtecan and DXd were toxic to rapidly dividing cells (lymphatic/haematopoietic organs, intestine, or testes), and DXd was genotoxic, suggesting the potential for embryotoxicity and teratogenicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Sodium chloride solution for infusion must not be used for reconstitution or dilution since it may cause particulate formation.

6.3 Shelf life

Unopened vial

4 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 48 hours at 2 ºC to 8 ºC.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 ºC to 8 ºC, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Diluted solution

It is recommended that the diluted solution be used immediately. If not used immediately, the reconstituted solution diluted in infusion bags containing 5% glucose solution may be stored at room temperature (≤ 30 ºC) for up to 4 hours including preparation and infusion or in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC for up to 24 hours, protected from light.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 ºC - 8 ºC).

Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Enhertu is provided in 10 mL Type 1 amber borosilicate glass vial sealed with a fluoro-resin laminated butyl rubber stopper, and a polypropylene/aluminium yellow flip-off crimp cap.
Each carton contains 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

In order to prevent medicinal product errors, it is important to check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Appropriate procedures for the preparation of chemotherapeutic medicinal products should be used. Appropriate aseptic technique should be used for the following reconstitution and dilution procedures.

Reconstitution

- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted Enhertu solution required, and the number of vial(s) of Enhertu needed (see section 4.2).
- Reconstitute each 100 mg vial using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of water for injection into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 48 hours at 2 ºC to 8 ºC. Store the reconstituted Enhertu vials in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC, protected from light. Do not freeze.
- The reconstituted product contains no preservative and is intended for single use only.

Dilution

- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The solution should be clear and colourless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discoloured.
- Dilute the calculated volume of reconstituted Enhertu in an infusion bag containing 100 mL of 5% glucose solution for infusion. Do not use sodium chloride solution (see section 6.2). An infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene) is recommended.
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature (≤ 30 ºC) for up to 4 hours including preparation and infusion or in a refrigerator at 2 ºC to 8 ºC for up to 24 hours, protected from light. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

Administration

- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2 ºC to 8 ºC), it is recommended that the solution be allowed to equilibrate to room temperature prior to administration, protected from light.
- Administer Enhertu as an intravenous infusion only with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.

- The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions. Do not administer as an intravenous push or bolus (see section 4.2).
- Cover the infusion bag to protect from light.
- Do not mix Enhertu with other medicinal products or administer other medicinal products through the same intravenous line.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/20/1508/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 January 2021
Date of latest renewal: 28 October 2024

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{DD month YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Switzerland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription. (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

Additional risk minimisation measures are necessary for the safe and effective use of the product.

Prior to the launch of trastuzumab deruxtecan in each member state, the Marketing Authorisation Holder (MAH) must agree on the content and format of the educational programme (Healthcare Professional [HCP] Guide, Patient Card for ILD/pneumonitis and HCP Guide for product confusion-related medication errors), including communication media, distribution modalities, and other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at:

I) ensuring early recognition of interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis, to allow prompt appropriate treatment and to mitigate worsening of the condition.

II) improving HCP awareness of the potential risk for product confusion-related medication errors due to the availability of multiple trastuzumab-containing products and trastuzumab emtansine

The MAH shall ensure that in each member state where trastuzumab deruxtecan is marketed, all HCPs and patients who are expected to administer/be administered trastuzumab deruxtecan are provided with the following educational materials:

I) **Healthcare Professional (HCP) Guide for ILD/pneumonitis**

The HCP Guide contains the following key elements:

- Summary of important findings of trastuzumab deruxtecan-induced ILD/pneumonitis (eg, frequency, grade, time to onset) observed in the clinical trial setting
- Description of the appropriate monitoring and evaluation of ILD/pneumonitis in patients receiving trastuzumab deruxtecan
- Detailed description of management of ILD/pneumonitis in patients treated with trastuzumab deruxtecan including guidance on drug interruption, reduction and treatment discontinuation for ILD/pneumonitis
- Reminder to HCP that they should repeat the information about signs and symptoms of ILD/pneumonitis at each patient visit, including when the patient should seek attention from an HCP (eg, the symptoms to watch for; the importance to adhere to scheduled appointments)
- Reminder to HCP to provide the patient with the Patient Card (PC), including advice that the PC should be kept with the patient at all times

II) **Healthcare Professional Guide for prevention of medication errors**

The HCP Guide contains the following key elements:

- Alert to HCPs about a potential risk of confusion between Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and other trastuzumab-containing products and the HER2-targeted antibody-drug conjugate Kadcyla (trastuzumab emtansine)
- Mitigation measures for prescribing errors due to similarities in active ingredient names and measures to avoid errors during prescription phase by physicians
- Comparison of commercial appearance between Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and other trastuzumab-containing products and the HER2-targeted antibody-drug conjugate Kadcyla (trastuzumab emtansine)
- Potential mitigation strategies to avoid errors during preparation phase by pharmacists
- Detailed Information about the dosage, method of administration and preparation as well as instructions to avoid medication errors during administration phase by nurses

III) **Patient Card**

The Patient Card contains the following key elements:

- Description of the important risks of ILD/pneumonitis associated with the use of trastuzumab deruxtecan
- Description of key signs and symptoms of ILD/pneumonitis and guidance on when to seek attention from an HCP

- Contact details of the trastuzumab deruxtecan prescriber
- Cross-reference to Patient Information Leaflet

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measure:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of Enhertu in the treatment of adult patients with advanced NSCLC whose tumours have an activating HER2 (ERBB2) mutation and who require systemic therapy following platinum-based chemotherapy with or without immunotherapy, the MAH should submit the results of the study DESTINY-Lung04, Open-label, Randomized, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as First-line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic NSCLC Harboring HER2 Exon 19 or 20 Mutations.	4Q 2026

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains: 100 mg of trastuzumab deruxtecan.
After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 vial

5. METHOD AND ROUTE OF ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution and dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNINGS, IF NECESSARY

Cytotoxic

Enhertu should not be substituted with trastuzumab or trastuzumab emtansine.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/20/1508/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan
For i.v. use after reconstitution and dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg

6. OTHER

Cytotoxic

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion
trastuzumab deruxtecan

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Enhertu is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Enhertu
3. How you are given Enhertu
4. Possible side effects
5. How to store Enhertu
6. Contents of the pack and other information

1. What Enhertu is and what it is used for

What Enhertu is

Enhertu is a cancer medicine that contains the active substance trastuzumab deruxtecan. One part of the medicine is a monoclonal antibody that attaches specifically to cells that have the protein HER2 on their surface (HER2-positive), as some cancer cells do. The other active part of Enhertu is DXd, a substance that can kill cancer cells. Once the medicine has attached to HER2-positive cancer cells, the DXd enters the cells and kills them.

What Enhertu is used for

Enhertu is used to treat adults who have:
- **HER2-positive breast cancer** that has spread to other parts of the body (metastatic disease) or cannot be removed by surgery, and have tried one or more other treatments specifically for HER2-positive breast cancer.
- **HER2-low or HER2-ultralow breast cancer** that has spread to other parts of the body (metastatic disease) or cannot be removed by surgery and have received prior therapy. A test will be performed to make sure Enhertu is right for you.
- **HER2-mutant non-small cell lung cancer** that has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery and have tried a prior treatment. A test will be performed to make sure Enhertu is right for you.
- **HER2-positive stomach cancer** that has spread to other parts of the body or to areas near the stomach that cannot be removed by surgery and have also tried another treatment specifically for HER2-positive stomach cancer.

2. What you need to know before you are given Enhertu

You must not be given Enhertu

- if you are allergic to trastuzumab deruxtecan or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure if you are allergic, talk to your doctor or nurse before you are given Enhertu.

Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse before you are given Enhertu, or during treatment, if you have:
- cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening breathing problems. These may be symptoms of a serious and potentially fatal lung disease called interstitial lung disease. A history of lung disease or kidney problems may increase the risk of developing interstitial lung disease. Your doctor may have to monitor your lungs while you are taking this medicine.
- chills, fever, sores in your mouth, stomach pain or pain when urinating. These may be symptoms of an infection caused by a reduced number of white blood cells called neutrophils.
- new or worsening shortness of breath, cough, tiredness, swelling of ankles or legs, irregular heartbeat, sudden weight gain, dizziness, or loss of consciousness. These may be symptoms of a condition in which your heart cannot pump blood well enough (decreased left ventricular ejection fraction).
- liver problems. Your doctor may have to monitor your liver while you are taking this medicine.

Your doctor will carry out tests before and during treatment with Enhertu.

Children and adolescents

Enhertu is not recommended for anyone under the age of 18 years. This is because there is no information on how well it works in this age group.

Other medicines and Enhertu

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy, breast-feeding, contraception and fertility

- **Pregnancy**
  Enhertu is **not recommended** during pregnancy because this medicine may harm the unborn baby.
  Speak with your doctor immediately if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to become pregnant before or during treatment.

- **Breast-feeding**
  You should not breast-feed during treatment with Enhertu and for at least 7 months after your last dose. This is because it is not known whether Enhertu passes into breast milk. Talk to your doctor about this.

- **Contraception**
  Use effective contraception (birth control) to avoid becoming pregnant while being treated with Enhertu.

  Women taking Enhertu should continue contraception for at least 7 months after the last dose of Enhertu.

  Men taking Enhertu whose partner may become pregnant should use effective contraception:
  - during treatment and

- for at least 4 months after the last dose of Enhertu.

Talk to your doctor about the best contraception for you. Also talk to your doctor before you stop your contraception.

- **Fertility**
  If you are a man being treated with Enhertu, you should not father a child for 4 months after treatment and take advice on conserving sperm before treatment because the medicine may reduce your fertility. Therefore, discuss this with your doctor before starting treatment.

Driving and using machines

Enhertu is not likely to reduce your ability to drive or use machines. Be careful if you feel tired, dizzy, or have a headache.

Enhertu contains polysorbate 80

This medicine contains 1.5 mg of polysorbate 80 in each 100 mg vial.
Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How you are given Enhertu

Enhertu will be given to you in a hospital or clinic:
- The recommended dose of Enhertu for the treatment of:
  - HER2-positive, HER2-low, or HER2-ultralow breast cancer is 5.4 mg for every kilogram of your weight, every 3 weeks.
  - HER2-mutant non-small cell lung cancer is 5.4 mg for every kilogram of your weight, every 3 weeks.
  - HER2-positive stomach cancer is 6.4 mg for every kilogram of your weight, every 3 weeks.
- Your doctor or nurse will give you Enhertu by infusion (drip) into your vein.
- Your first infusion will be given over 90 minutes. If this goes well, the infusion on your next visits may be given over 30 minutes.
- Your doctor will decide how many treatments you need.
- Before each Enhertu infusion, your doctor may give you medicines to help prevent nausea and vomiting.
- If you get infusion-related symptoms, your doctor or nurse may slow down your infusion or interrupt or stop your treatment.
- Before and during treatment with Enhertu, your doctor will carry out tests that may include:
  - blood tests to check your blood cells, liver and kidneys.
  - testing to check your heart and lungs.
- Your doctor may lower your dose, or temporarily or permanently stop your treatment depending on your side effects.

If you miss an appointment to get Enhertu

Contact your doctor right away to reschedule your appointment.

It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop receiving Enhertu

Do not stop treatment with Enhertu without checking with your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor if you get any side effects, including those not listed in this leaflet.

Speak with your doctor immediately if you notice any of the following symptoms. They may be signs of a serious, possibly fatal, condition. Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- A lung disease called interstitial lung disease with symptoms that can include cough, shortness of breath, fever, or other new or worsening breathing problems
- An infection caused by reduced number of neutrophils (a type of white blood cell) with symptoms that can include chills, fever, sores in your mouth, stomach pain or pain when urinating
- A heart problem called left ventricular dysfunction with symptoms that can include new or worsening shortness of breath, cough, tiredness, swelling of ankles or legs, irregular heartbeat, sudden weight gain, dizziness or unconsciousness

Other side effects
The frequency and severity of side effects may vary with the dose you received. Tell your doctor or nurse if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- nausea (feeling sick), vomiting
- tiredness
- blood tests showing decreased red or white blood cells, or platelets
- decreased appetite
- hair loss
- diarrhoea
- constipation
- blood tests showing increased levels of the liver enzymes such as transaminases
- pain in muscles and bones
- abdominal (belly) pain
- weight loss
- fever
- infections of the nose and throat, including flu-like symptoms
- headache
- blood tests showing low blood potassium levels
- blisters in or around your mouth
- cough
- indigestion
- swelling of ankles and feet

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- breathing difficulties
- infection of the lungs
- blood tests showing increased levels of bilirubin, alkaline phosphatase or creatinine
- nosebleed
- dizziness
- rash
- blood tests showing decreased red blood cells, white blood cells, and platelets (pancytopenia)
- altered/bad taste in mouth
- dry eye
- itching
- bloating
- blurred vision

- skin discolouration
- feeling thirsty, dry mouth
- fever along with a decreased number of white blood cells called neutrophils
- excessive gas in the stomach or intestine
- inflammation of the stomach
- reactions related to the infusion of the medicine which may include fever, chills, flushing, itching or rash

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Enhertu

Enhertu will be stored by healthcare professionals at the hospital or clinic where you receive treatment. The storage details are as follows:
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Store in a refrigerator (2 °C - 8 °C). Do not freeze.
- The prepared solution for infusion is stable for up to 24 hours at 2 °C - 8 °C protected from light and must be discarded thereafter.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Enhertu contains

- The active substance is trastuzumab deruxtecan.
  One vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 100 mg of trastuzumab deruxtecan. After reconstitution, one vial of 5 mL solution contains 20 mg/mL of trastuzumab deruxtecan.
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433).

What Enhertu looks like and contents of the pack

Enhertu is a white to yellowish-white lyophilised powder supplied in a clear amber vial with a rubber stopper, aluminium seal and plastic flip-off cap.
Each carton contains 1 vial.

Marketing Authorisation Holder
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

Manufacturer
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf.: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France
Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland
Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal
Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia
Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.
The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

In order to prevent medicinal product errors, check the vial labels to ensure that the medicinal product being prepared and administered is Enhertu (trastuzumab deruxtecan) and not trastuzumab or trastuzumab emtansine.

Appropriate procedures for the preparation of chemotherapeutic medicinal products should be used. Appropriate aseptic technique should be used for the following reconstitution and dilution procedures.

Reconstitution
- Reconstitute immediately before dilution.
- More than one vial may be needed for a full dose. Calculate the dose (mg), the total volume of reconstituted Enhertu solution required, and the number of vial(s) of Enhertu needed.
- Reconstitute each 100 mg vial using a sterile syringe to slowly inject 5 mL of water for injection into each vial to obtain a final concentration of 20 mg/mL.
- Swirl the vial gently until completely dissolved. Do not shake.
- From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for up to 48 hours at 2 ºC to 8 ºC. Store the reconstituted Enhertu vials in a refrigerator at 2 °C to 8 °C, protected from light. Do not freeze.
- The reconstituted product contains no preservative and is intended for single use only.

Dilution
- Withdraw the calculated amount from the vial(s) using a sterile syringe. Inspect the reconstituted solution for particulates and discolouration. The solution should be clear and colourless to light yellow. Do not use if visible particles are observed or if the solution is cloudy or discoloured.
- Dilute the calculated volume of reconstituted Enhertu in an infusion bag containing 100 mL of 5% glucose solution for infusion. Do not use sodium chloride solution. An infusion bag made of polyvinylchloride or polyolefin (copolymer of ethylene and polypropylene) is recommended.
- Gently invert the infusion bag to thoroughly mix the solution. Do not shake.

- Cover the infusion bag to protect from light.
- If not used immediately, store at room temperature (≤ 30 ºC) for up to 4 hours including preparation and infusion or in a refrigerator at 2 °C to 8 °C for up to 24 hours, protected from light. Do not freeze.
- Discard any unused portion left in the vial.

Administration
- If the prepared infusion solution was stored refrigerated (2 ºC to 8 ºC), it is recommended that the solution be allowed to equilibrate to room temperature prior to administration, protected from light.
- Administer Enhertu as an intravenous infusion only with a 0.20 or 0.22 micron in-line polyethersulfone (PES) or polysulfone (PS) filter.
- The initial dose should be administered as a 90-minute intravenous infusion. If the prior infusion was well tolerated, subsequent doses of Enhertu may be administered as 30-minute infusions. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- Cover the infusion bag to protect from light.
- Do not mix Enhertu with other medicinal products or administer other medicinal products through the same intravenous line.

Disposal
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

添付資料 I

製品概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となる。それにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療従事者は副作用と疑われるすべての事象を報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品名

エンハーツ 100 mg 点滴静注液用濃縮粉末

2. 組成（成分及び含量）

点滴静注液用濃縮粉末 1 バイアル中にトラスツズマブ デルクステカン 100 mg を含有する。溶液調製後、1 バイアル（溶液 5 mL）中にトラスツズマブ デルクステカン 20 mg/mL を含有する（6.6 項参照）。

トラスツズマブ デルクステカンは、哺乳類（チャイニーズハムスター卵巣）細胞で産生されるトラスツズマブとアミノ酸配列が同一の HER2 に対する遺伝子組換えヒト化 IgG1 モノクローナル抗体（mAb）にトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカン誘導体の DXd を切断可能なテトラペプチド含有リンカーを介して共有結合した抗体薬物複合体（ADC）である。抗体 1 分子あたりデルクステカン約 8 分子が結合している。

効果が既知の添加物
各 100 mg バイアルには、1.5 mg のポリソルベート 80（E433）が含まれている。

添加物の詳細な一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注液用濃縮粉末。

白色～帯黄色の凍結乾燥粉末。

4. 臨床的特性

4.1 適応

乳癌

HER2 陽性の乳癌
単剤療法としての本剤は、HER2 陽性の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、抗 HER2 薬をベースとしたレジメンによる前治療を 1 レジメン以上受けたことのある成人患者の治療に適応となる。

HER2低発現及びHER2超低発現の乳癌
単剤療法としての本剤は、

- ホルモン受容体（HR）陽性で HER2 低発現又は HER2 超低発現の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、転移後に少なくとも 1 回の内分泌療法を受けており、次の治療として内分泌療法が適当でないと考えられる患者の治療に適応となる。（4.2 項及び 5.1 項参照）
- HER2 低発現の手術不能又は転移性乳癌成人患者で、転移性乳癌に対して化学療法歴のある又は術後化学療法中あるいは終了から 6 ヵ月以内に疾患進行が認められた成人患者の治療に適応となる。（4.2 項参照）

非小細胞肺癌
単剤療法としての本剤は、活性化HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の進行性非小細胞肺癌成人患者で、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法（免疫治療の有無を問わず）を受けた後に全身療法を必要とする成人患者の治療に適応となる。

胃癌

単剤療法としての本剤は、HER2 陽性の進行性胃癌又は胃食道接合部腺癌成人患者で、トラスツズマブをベースとしたレジメンによる前治療を受けたことのある成人患者の治療に適応となる。

4.2　用法・用量

本剤は、医師が処方し、抗悪性腫瘍剤の使用経験のある医療従事者の監督下で投与すること。医薬品の取り違えを防止するため、バイアルのラベルを確認し、調製され、投与される医薬品が本剤（トラスツズマブ デルクステカン）であってトラスツズマブやトラスツズマブ エムタンシンではないことを確かめることが重要である。

本剤をトラスツズマブ又はトラスツズマブ エムタンシンの代用としないこと。

患者選択

HER2 陽性の乳癌
乳癌に対してトラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 陽性腫瘍（CE マーク取得済みの体外診断［IVD］用医療機器による判定で免疫組織化学［IHC］法 3+又は in situ ハイブリダイゼーション［ISH］法もしくは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション［FISH］法シグナル比 2.0 以上と定義）が確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること。

HER2低発現又はHER2超低発現の乳癌
トラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 低発現腫瘍（CE マーク取得済みの IVD 用医療機器による判定で IHC 法 1+又は IHC 法 2+かつ ISH 法陰性と定義）あるいは HER2 超低発現腫瘍（CE マーク取得済みの IVD 用医療機器による判定で膜染色を認める IHC 法 0［IHC >0<1+］）が確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること（5.1 項参照）。

非小細胞肺癌
進行性非小細胞肺癌に対してトラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、CE マーク取得済みの体外診断（IVD）用医療機器による検出された活性化HER2（ERBB2）遺伝子変異が確認されていること。CEマーク取得済みのIVDが利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法でHER2遺伝子変異ステータスを判定すること。

胃癌
胃癌又は胃食道接合部腺癌に対してトラスツズマブ デルクステカンの投与を受ける患者は、HER2 陽性腫瘍（CE マーク取得済みの体外診断［IVD］用医療機器による判定で免疫組織化学［IHC］法 3+又は in situ ハイブリダイゼーション［ISH］法もしくは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション［FISH］法シグナル比 2.0 以上と定義）が確認されていること。CE マーク取得済みの IVD が利用できない場合は、妥当性が検証済みの別の検査法で HER2 ステータスを判定すること。

用量

乳癌

本剤の推奨用量は、5.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

非小細胞肺癌
本剤の推奨用量は、5.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

胃癌
本剤の推奨用量は、6.4 mg/kg を点滴静注により 3 週間間隔（21 日サイクル）で、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。

初回投与は 90 分かけて点滴静注すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の本剤投与は 30 分の点滴静注としてもよい。

注入に伴う症状が患者に認められた場合は本剤の点滴速度を減速するか投与を中断すること（4.8 項参照）。重度の infusion reaction の場合は本剤の投与を完全に中止すること。

前投与
本剤は催吐性の薬剤であり（4.8 項参照）、遅発性の悪心又は嘔吐が発現することがある。化学療法に伴う悪心及び嘔吐の予防目的で、2 つ又は 3 つの医薬品の併用レジメン（例：デキサメタゾン、並びに 5-HT3 受容体拮抗剤及び／又は NK1 受容体拮抗剤、並びに必要に応じて他の医薬品）を、本剤の各投与開始前に前投与すること。

用量調節

副作用管理には、表 1 及び表 2 に記載されているガイドラインに従って本剤の休薬、減量、又は中止が必要となる場合がある。

本剤の減量後は再び増量しないこと。

表 1：減量スケジュール

減量スケジュール	**乳癌及び非小細胞肺癌**	**胃癌**
推奨開始用量	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
一次減量	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
二次減量	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
さらに減量が必要な場合	投与中止	投与中止

表 2：副作用に対する用量調節

副作用	重症度		治療の変更
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎	無症候性 ILD／肺臓炎（Grade 1）		Grade 0 に回復するまで休薬する。その後は以下のとおりとする： • 発現から 28 日以内に回復した場合には、同一用量で投与再開する。 • 発現から 28 日を過ぎて回復した場合には、1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、直ちにステロイドによる治療を検討する。（4.4 項参照）。
	症候性 ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）		• 投与を完全に中止する。 • ILD／肺臓炎であると疑われる場合には、速やかにステロイドによる治療を開始する。（4.4 項参照）。
好中球減少症	Grade 3（1.0～0.5 × 10^9/L 未満）		• Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後は同一用量で投与再開する。
	Grade 4（0.5 × 10^9/L 未満）		• Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
発熱性好中球減少症	好中球数が 1.0 × 10^9/L 未満であり、体温が 38.3°C 超、又は 1 時間以上体温が 38°C 以上持続		• 回復するまで休薬する。 • 1 用量レベル減量して投与再開する（表 1 参照）。
左室駆出率（LVEF）の低下	LVEF が 45%超かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%		• 投与を継続する。
	LVEF が 40%～45%	かつベースラインからの絶対値の低下が 10%未満	• 投与を継続する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。
		かつベースラインからの絶対値の低下が 10%～20%	• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復しない場合には、投与を中止する。 • LVEF がベースラインから 10%以内まで回復した場合には、同一用量で投与再開する。
	LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超		• 休薬する。 • 3 週間以内に再度 LVEF を評価する。 • LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%超である

副作用	重症度	治療の変更
		ことが確認された場合には、投与を完全に中止する。
	症候性のうっ血性心不全（CHF）	• 投与を完全に中止する。

毒性のグレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Version 5.0（NCI-CTCAE v.5.0）に基づく。

投与の遅延又は未実施

予定した投与が遅延した場合や行われなかった場合は、予定した次のサイクルを待たずにできるだけ早く投与すること。また、投与間隔が 3 週間となるよう投与スケジュールを調整すること。直近の投与で患者が忍容性を示した用量及び速度で点滴静注すること。

特別な集団

高齢者
65 歳以上の患者で本剤の用量を調整する必要はない。75 歳以上の患者では限られたデータしか得られていない。

腎機能障害
軽度（クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 60 mL/min 以上でかつ 90 mL/min 未満）又は中等度（CLcr が 30 mL/min 以上でかつ 60 mL/min 未満）の腎機能障害の患者で用量を調整する必要はない（5.2 項参照）。重度の腎機能障害が臨床試験の除外基準に含まれていたため、重度の腎機能障害又は末期腎不全の患者では用量調整の要否を判断することはできない。中等度の腎機能障害の患者では投与中止の増加を伴う Grade 1 及び Grade 2 の ILD／肺臓炎の発現率の上昇が認められている。本剤 6.4 ㎎/kg の投与を受けたベースラインで中等度の腎機能障害患者では、正常な腎機能患者に比較して重篤な有害事象の発現率が高いことが認められている。中等度又は重度の腎機能障害の患者において ILD／肺臓炎を含む副作用の発現を注意深くモニタリングすること（4.4 項参照）。

肝機能障害
アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）値を問わず総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者で用量を調整する必要はない。データが不十分なため、AST 値を問わず総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている患者では用量調節の要否を判断する

ことはできない。そのため、これらの患者を注意深くモニタリングすること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団
18 歳未満の小児及び青少年に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データはない。

投与方法

本剤の使用は静脈内投与とする。本剤は、医療従事者が調製及び希釈し、点滴静注しなければならない。本剤は、プッシュ又はボーラスで静脈内投与してはならない。

投与前の本剤の溶液調製及び希釈方法については、6.6 項を参照のこと。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載したいずれかの添加物に対する過敏症を有する患者。

4.4　警告及び使用上の注意

医薬品の取り違えを防止するため、バイアルのラベルを確認し、調製され、投与される医薬品が本剤（トラスツズマブ デルクステカン）であってトラスツズマブやトラスツズマブエムタンシンではないことを確かめることが重要である。

トレーサビリティ

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため、投与した薬剤名及びロット番号を明確に記録すること。

間質性肺疾患／肺臓炎

本剤では間質性肺疾患（ILD）及び／又は肺臓炎の症例が報告されている（4.8 項参照）。死亡に至った症例も認められている。咳嗽、呼吸困難、発熱がみられた場合、及び／又は呼吸器症状が新規発現や増悪した場合には直ちに報告するよう患者に指導すること。ILD／肺臓炎の徴候や症状がないか、患者をモニタリングすること。ILD／肺臓炎の所見を迅速に検査すること。ILD／肺臓炎が疑われる患者は X 線画像検査（コンピュータ断

層撮影［CT］検査が望ましい）で評価すること。呼吸器専門医への相談を検討すること。無症候性（Grade 1）の ILD／肺臓炎に対しては、ステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日以上又は同等量）を検討する。Grade 0 に回復するまで本剤の投与は控え、表 2 の指示に従って本剤の投与を再開してもよい（4.2 項参照）。症候性の ILD／肺臓炎（Grade 2 以上）の場合は速やかにステロイドによる治療（例：プレドニゾロン 1 mg/kg/日以上又は同等量）を開始し、少なくとも 14 日間継続した後、少なくとも 4 週間で段階的に漸減する。症候性（Grade 2 以上）の ILD／肺臓炎と診断された患者については、本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。ILD／肺臓炎の既往歴のある患者及び中等度又は重度の腎機能障害の患者では、ILD／肺臓炎の発現リスクが上昇する可能性があり、注意深くモニタリングすること（4.2 項参照）。

好中球減少症

本剤の臨床試験で好中球減少症（死亡に至った発熱性好中球減少症を含む）の症例が報告された。本剤の投与開始前及び各投与前、及び臨床上必要な場合に、全血球数をモニタリングすること。好中球減少症の重症度により、本剤の休薬又は減量が必要となる場合がある（4.2 項参照）。

左室機能不全

抗 HER2 療法において左室駆出率（LVEF）の低下が認められている。標準的な心機能検査（心エコー又は MUGA［multigated acquisition］スキャン）を実施し、本剤の投与開始前、及び臨床上必要な場合は投与期間中に定期的な間隔で LVEF を評価すること。LVEF 低下を休薬により管理すること。LVEF が 40%未満又はベースラインからの絶対値の低下が 20%を超えていることが確認された場合は、本剤の投与を中止すること。症候性のうっ血性心不全（CHF）の患者についても本剤の投与を中止すること（4.2 項の表 2 参照）。

胚・胎児毒性

本剤は、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中にトラスツズマブ（HER2 受容体拮抗剤）を使用した場合に、羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。動物での所見及びその作用機序から、本剤のトポイソメラーゼ I 阻害剤部分である DXd も妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる（4.6 項参照）。

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。患者には胎児に対する潜在的なリスクについて説明すること。妊娠可能な女性に対して、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 7 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること（4.6 項参照）。

中等度又は重度の肝機能障害の患者

中等度の肝機能障害の患者に関するデータは限られており、重度の肝機能障害の患者に関するデータはない。トポイソメラーゼ I 阻害剤 DXd の主な消失経路は代謝及び胆汁排泄であるため、中等度及び重度の肝機能障害の患者に本剤を投与する際には慎重に行うこと（4.2 項及び 5.2 項参照）。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

リトナビル（OATP1B、CYP3A、及び P-gp 阻害剤）又はイトラコナゾール（強力な CYP3A 及び P-gp 阻害剤）との併用投与では、トラスツズマブ デルクステカン及び遊離したトポイソメラーゼ I 阻害剤 DXd の曝露量に臨床的に意義のある（約 10%～20%）増加は認められなかった。トラスツズマブ デルクステカンを CYP3A、又は OATP1B もしくは P-gp トランスポーターに対して阻害作用を示す医薬品と併用投与する際には用量を調節する必要はない（5.2 項参照）。

4.6　生殖能力、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男性及び女性における避妊法

妊娠可能な女性に対して、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること。

妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 7 ヵ月間は適切な避妊を行うこと。

パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は適切な避妊を行うこと。

妊娠

妊婦への本剤の使用のデータはない。しかし、HER2 受容体拮抗剤のトラスツズマブは、妊婦に投与した場合、胎児に有害な影響を与える可能性があると考えられる。製造販売後報告では、妊娠中にトラスツズマブを使用した場合に、一部の症例で羊水過少が生じ、致死的な肺形成不全、骨格異常、及び新生児死亡が発現したことが報告されている。動物での所見及びその作用機序から、本剤のトポイソメラーゼ I 阻害剤部分である DXd も妊婦に投与した場合、胚・胎児に有害な影響を与えることが予想される（5.3 項参照）。

本剤の妊婦への投与は推奨されない。患者には妊娠する前に胎児に対する潜在的なリスクを説明すること。妊娠した女性は直ちに担当医に連絡しなければならない。本剤投与中又は本剤の最終投与から 7 ヵ月以内に女性が妊娠した場合、十分にモニタリングすることが推奨される。

授乳

トラスツズマブ デルクステカンがヒト母乳中に移行するかは不明である。ヒト IgG はヒト母乳中に分泌されるが、吸収及び乳児に対する重篤な副作用の可能性については不明である。したがって、女性は、本剤投与中及び最終投与から 7 ヵ月間は授乳しないこと。乳児に対する授乳の有益性及び／又は母親に対する本剤投与の有益性を勘案し、授乳を中止するか、又は本剤投与を中止するか判断すること。

生殖能力

受胎能に特化したトラスツズマブ デルクステカンの試験は実施していない。動物を用いた毒性試験の知見から、本剤により男性の生殖機能と生殖能が障害される可能性がある。トラスツズマブ デルクステカン又はその代謝物が精液中に検出されるかは不明である。投与開始前、男性患者には精子保存に関するカウンセリングを受けるよう指導すること。男性患者は、投与期間中及び本剤の最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は精子の冷凍保存や提供を行ってはならない。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力への影響

本剤は自動車の運転及び機械操作能力に対してわずかな影響を及ぼす可能性がある。本剤投与中に疲労、頭痛、又は浮動性めまいが発現した場合、自動車の運転又は機械操作の際には注意するよう患者に指導すること（4.8 項参照）。

4.8　好ましくない影響

安全性プロファイルの概要

本剤 5.4 mg/kg

様々な癌腫を対象とした臨床試験で少なくとも 1 回本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者 2335 例を併合した安全性評価集団を評価した。当該併合集団での本剤の投与期間の中央値は 9.0 ヵ月（範囲：0.7～45.1 ヵ月）であった。

主な副作用は、悪心（71.1%）、疲労（55.3%）、嘔吐（37.3%）、脱毛症（36.1%）、貧血（35.9%）、好中球減少症（35.1%）、便秘（31.7%）、食欲減退（30.6%）、下痢（30.1%）、トランスアミナーゼ上昇（26.6%）、筋骨格痛（23.6%）、血小板減少症（23.1%）、及び白血球減少症（21.5%）であった。

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v.5.0 Grade 3 又は 4 の主な副作用は、好中球減少症（18.0%）、貧血（10.5%）、疲労（7.8%）、白血球減少症（6.0%）、血小板減少症（5.4%）、悪心（4.9%）、リンパ球減少症（3.9%）、低カリウム血症（3.8%）、トランスアミナーゼ上昇（3.5%）、下痢（2.5%）、嘔吐（2.4%）、食欲減退（1.8%）、肺炎（1.3%）、及び駆出率減少（1.0%）であった。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.4%であった（Grade 5 ILD／肺臓炎［1.1%］含む）。

本剤の投与を受けた患者の 32.6%が副作用により投与を中断した。投与中断に至った副作用で最も多くみられたものは、好中球減少症（12.4%）、疲労（4.7%）、貧血（4.6%）、白血球減少症（3.2%）、上気道感染（3.0%）、ILD／肺臓炎（2.6%）、血小板減少症（2.4%）、及び肺炎（2.0%）であった。本剤の投与を受けた患者の 20.3%が用量を減量した。減量に至った副作用で最も多くみられたものは、疲労（5.1%）、悪心（4.8%）、好中球減少症（3.5%）及び血小板減少症（2.3%）であった。本剤の投与を受けた患者の 11.7%が副作用により投与を中止した。投与中止に至った副作用で最も多くみられたものは、ILD／肺臓炎（8.4%）であった。

本剤 6.4 mg/kg

様々な癌腫を対象とした臨床試験で少なくとも 1 回本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者 1133 例を併合した安全性評価集団を評価した。当該併合集団での本剤の投与期間の中央値は 5.1 ヵ月（範囲：0.4～41.0 ヵ月）であった。

主な副作用は、悪心（64.3%）、疲労（57.3%）、貧血（47.9%）、食欲減退（46.8%）、好中球減少症（45.9%）、嘔吐（34.7%）、下痢（33.0%）、血小板減少症（32.9%）、白血球減少症

（31.2%）、脱毛症（29.0%）、便秘（28.2%）、及びトランスアミナーゼ上昇（26.4%）であった。

米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 Grade 3 又は 4 の主な副作用は、好中球減少症（28.4%）、貧血（22.8%）、白血球減少症（12.3%）、血小板減少症（10.8%）、疲労（8.6%）、低カリウム血症（5.8%）、汎血球減少（5.6%）、悪心（5.6%）、リンパ球減少症（5.5%）、食欲減退（5.3%）、トランスアミナーゼ上昇（3.6%）、肺炎（3.0%）、発熱性好中球減少症（2.6%）、嘔吐（2.6%）、下痢（1.9%）、体重減少（1.7%）、腹痛（1.5%）、血中アルカリホスファターゼ増加（1.2%）、血中ビルビリン増加（1.2%）、ILD（1.1%）、及び駆出率減少（1.1%）であった。Grade 5 の事象が発現した患者は 2.2%であった（Grade 5 ILD［1.6%］含む）。

本剤の投与を受けた患者の 40.7%が副作用により投与を中断した。投与中断に至った副作用で最も多くみられたものは、好中球減少症（14.7%）、貧血（8.5%）、疲労（6.0%）、ILD（4.7%）、白血球減少症（3.9%）、肺炎（3.3%）、血小板減少症（3.2%）、食欲減退（2.7%）、及び上気道感染（2.6%）であった。本剤の投与を受けた患者の 29.1%が用量を減量した。減量に至った副作用で最も多くみられたものは、疲労（8.4%）、好中球減少症（6.4%）、悪心（5.6%）、食欲減退（4.1%）及び血小板減少症（3.8%）であった。本剤の投与を受けた患者の 13.8%が副作用により投与を中止した。投与中止に至った副作用で最も多くみられたものは、ILD（10.1%）であった。

本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた胃癌患者 546 例の 19.2%が貧血又は血小板減少症の発症から 28 日以内に輸血を受けた。輸血は主に貧血のためであった。

副作用の一覧表

臨床試験で少なくとも 1 回本剤の投与を受けた患者に発現した副作用を表 3 に示す。副作用は、MedDRA 器官別大分類（SOC）別と頻度のカテゴリー別に記載する。頻度のカテゴリーは、非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上 1/10 未満）、少ない（1/1000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、及び頻度不明（利用可能なデータから推定できない）と定義される。発現頻度の各分類内では、重症度の高い順に副作用を示す。

表 3：トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の投与を受けた様々な癌腫の患者に発現した副作用

器官別大分類 頻度	**5.4 mg/kg** **副作用**	**6.4 mg/kg** **副作用**
感染症および寄生虫症		
非常に多い	上気道感染 [a]	上気道感染 [a]
多い	肺炎	肺炎
血液およびリンパ系障害		
非常に多い	貧血 [b]、好中球減少症 [c]、血小板減少症 [d]、白血球減少症 [e]	貧血 [b]、好中球減少症 [c]、血小板減少症 [d]、白血球減少症 [e]、リンパ球減少症 [f]
多い	リンパ球減少症 [f]、発熱性好中球減少症、汎血球減少 [g]	発熱性好中球減少症、汎血球減少 [g]
代謝および栄養障害		
非常に多い	低カリウム血症 [h]、食欲減退	低カリウム血症 [h]、食欲減退
多い	脱水	脱水
神経系障害		
非常に多い	頭痛 [i]	
多い	浮動性めまい、味覚不全	浮動性めまい、頭痛 [i]、味覚不全
眼障害		
多い	ドライアイ、霧視 [j]	ドライアイ、霧視 [j]
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
非常に多い	間質性肺疾患 [k]、咳嗽	間質性肺疾患 [k]、咳嗽
多い	呼吸困難、鼻出血	呼吸困難、鼻出血
胃腸障害		
非常に多い	悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛 [l]、口内炎 [m]、消化不良	悪心、嘔吐、下痢、便秘、腹痛 [l]、口内炎 [m]
多い	腹部膨満、胃炎、鼓腸	消化不良、腹部膨満、胃炎、鼓腸
肝胆道系障害		
非常に多い	トランスアミナーゼ上昇 [n]	トランスアミナーゼ上昇 [n]
皮膚および皮下組織障害		
非常に多い	脱毛症	脱毛症
多い	発疹 [o]、そう痒症、皮膚色素過剰 [p]	発疹 [o]、そう痒症、皮膚色素過剰 [p]
筋骨格系および結合組織障害		
非常に多い	筋骨格痛 [q]	筋骨格痛 [q]

器官別大分類 頻度	5.4 mg/kg 副作用	6.4 mg/kg 副作用
一般・全身障害および投与部位の状態		
非常に多い	疲労[r]、発熱	疲労[r]、発熱、末梢性浮腫
多い	末梢性浮腫	
臨床検査		
非常に多い	駆出率減少[s]、体重減少	駆出率減少[s]、体重減少
多い	血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加[t]、血中クレアチニン増加	血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加[t]、血中クレアチニン増加
傷害、中毒および処置合併症		
多い	注入に伴う反応[u]	
少ない		注入に伴う反応[u]

[a] インフルエンザ、インフルエンザ様疾患、上咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、喉頭炎、及び上気道感染を含む。

[b] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、及びヘマトクリット減少を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、及び赤血球数減少を含む。

[c] 好中球減少症及び好中球数減少を含む。

[d] 血小板減少症及び血小板数減少を含む。

[e] 白血球減少症及び白血球数減少を含む。

[f] リンパ球減少症及びリンパ球数減少を含む。

[g] 汎血球減少は、同じ検体採取日において以下の 3 つの基準をすべて満たす、及び／又は基本語汎血球減少の被験者として定義された：ヘモグロビン値 ＜100 g/L かつ CTCAE Grade 2 以上、好中球 ＜1.5×10^9/L かつ CTCAE Grade 1 以上、そして血小板 ＜100×10^9/L かつ CTCAE Grade が欠落していない。

[h] 低カリウム血症、及び血中カリウム減少を含む。

[i] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、及び片頭痛を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、頭痛、及び片頭痛を含む。

[j] 霧視、及び視力障害を含む。

[k] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、間質性肺疾患は、ILD と判定された事象として肺臓炎（n＝136）、間質性肺疾患（n＝109）、器質化肺炎（n＝9）、肺炎（n＝9）、呼吸不全（n＝5）、放射線肺臓炎（n＝4）、肺陰影（n＝4）、肺毒性（n＝3）、胞隔炎（n＝2）、急性呼吸不全（n＝2）、肺線維症（n＝2）、細菌性肺炎（n＝2）、真菌性肺炎（n＝1）、肺腫瘤（n＝1）、肺浸潤（n＝1）、リンパ管炎（n＝1）、特発性間質性肺炎（n＝1）、肺障害（n＝1）、過敏性肺臓炎（n＝1）、気管支拡張症（n＝1）、疾患進行（n＝1）、及び下気道感染（n＝1）を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、間質性肺疾患は、ILD と判定された事象として肺臓炎（n＝98）、間質性肺疾患（n＝68）、呼吸不全（n＝5）、器質化肺炎（n＝4）、肺陰影（n＝2）、胞隔炎（n＝1）、肺毒性（n＝1）、肺炎（n＝1）、及び放射線肺臓炎（n＝1）を含む。

[l] 腹部不快感、消化器痛、腹痛、下腹部痛、及び上腹部痛を含む。

[m] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜びらん、及び口腔粘膜疹を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成を含む。

[n] トランスアミナーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、及び高トランスアミナーゼ血症を含む。

[o] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、発疹、膿疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹、及びそう痒性皮疹を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、発疹、膿疱性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、及びそう痒性皮疹を含む。
[p] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、皮膚色素過剰、皮膚変色、及び色素沈着性疾患を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、皮膚色素過剰、及び色素沈着性疾患を含む。
[q] 背部痛、筋肉痛、四肢痛、筋骨格痛、筋痙縮、骨痛、頚部痛、筋骨格系胸痛、及び四肢不快感を含む。
[r] 無力症、疲労、倦怠感、及び嗜眠を含む。
[s] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、駆出率減少は LVEF 低下（n = 312）の臨床検査値及び／又は駆出率低下（n = 99）、心不全（n = 5）、左室機能不全（n = 3）、急性心不全（n = 1）、慢性心不全（n = 1）、及びうっ血性心不全（n = 1）の基本語を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、駆出率減少は LVEF 低下（n = 125）の臨床検査値及び／又は駆出率低下（n = 20）、心不全（n = 2）、急性心不全（n = 1）、うっ血性心不全（n = 1）、及び左室機能不全（n = 1）の基本語を含む。
[t] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、及び血中非抱合ビリルビン増加を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、及び抱合ビリルビン増加を含む。
[u] 5.4 mg/kg が投与される癌腫において、注入に伴う反応の症例は、注入に伴う反応（n = 23）、及び過敏症（n = 2）を含む。6.4 mg/kg が投与される癌腫において、注入に伴う反応の症例は、注入に伴う反応（n = 6）、及び過敏症（n = 1）を含む。注入に伴う反応の症例はすべて Grade 1 又は 2 であった。

特定の副作用について

間質性肺疾患

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 2335）の 13.3%に ILD、肺臓炎、器質化肺炎、急性間質性肺臓炎が報告された。12.2%の患者が ILD／肺臓炎と判定され、8.4%の患者が投与中止、2.6%の患者が投与中断に至った。ILD／肺臓炎の症例は大半が Grade 1（2.9%）、又は Grade 2（7.5%）であった。Grade 3 の事象が発現した患者は 0.7%であり、Grade 4 の事象は 1 例認められた。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.1%であった。初回発現までの期間の中央値は 5.5 ヵ月（範囲：-0.3～31.5）で、ILD 既往と判定された 2 人の患者が含まれた。中央値 280 日のフォローアップ時に、ILD／肺臓炎と判定された患者の 30.8%で回復が報告されなかった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 1133）の 16.9%に ILD、肺臓炎、器質化肺炎、急性間質性肺臓炎が報告された。15.4%の患者が ILD／肺臓炎と判定され、10.1%の患者が投与中止、4.7%の患者が投与中断に至った。ILD／肺臓炎の症例は大半が Grade 1（4.1%）、又は Grade 2（8.6%）であった。Grade 3 の事象が発現した患者は 1.1%、Grade 4 の事象は 1 例認められた。Grade 5 の事象が発現した患者は 1.6%であった。初回発現までの期間の中央値は 4.1 ヵ月（範囲：-0.5～21.0 ヵ月）で、ILD 既往と判定された 2 人の患者が含まれた。中央値 251 日のフォローアップ時に、ILD／肺臓炎と判定された患者の 37.4%で回復が報告されなかった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

好中球減少症

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 2335）の35.1%に好中球数減少が認められ、18.0%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。発現までの期間の中央値は 42 日（範囲：1 日～31.9 ヵ月）、初回事象の持続期間の中央値は 21 日（範囲：1 日～17.1 ヵ月）であった。患者の 1.0%に発熱性好中球減少症が認められ、Grade 5 の事象は 0.1%未満であった（4.2 項参照）。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 1133）の45.9%に好中球数減少が認められ、28.4%に Grade 3 又は Grade 4 の事象が認められた。発現までの期間の中央値は 16 日（範囲：1 日～24.8 ヵ月）、初回事象の持続期間の中央値は 9 日（範囲：1 日～17.2 ヵ月）であった。患者の 2.6%に発熱性好中球減少症が認められ、0.1%は Grade 5 の事象であった（4.2 項参照）。

左室機能不全

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 2335）において、108 例（4.6%）に LVEF 低下が認められ、そのうち 14 例（0.6%）が Grade 1、80 例（3.4%）が Grade 2、13 例（0.6%）が Grade 3、1 例（<0.1%）が Grade 4 であった。臨床検査値（心エコー又は MUGA スキャン）に基づく LVEF 低下の発現率は、Grade 2 で 296/2075 例（14.3%）、Grade 3 で 15/2075 例（0.7%）であった。治療開始前の LVEF が 50%未満の患者を対象として本剤を投与する研究は実施していない（4.2 項参照）。

左室機能不全により、2335 人中 27 人（1.2%）の患者が投与中断に至った。最悪 Grade の左室駆出率（LVEF）に達するまでの中央値は 4.8 ヵ月で、最悪 Grade の LVEF から基準値の 90%以上に回復するまでの中央値は 6.3 ヵ月であった。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 1133）において、23 例（2.0%）に LVEF 低下が認められ、そのうち 1 例（0.1%）が Grade 1、16 例（1.4%）が Grade 2、6 例（0.5%）が Grade 3 であった。臨床検査値（心エコー又は MUGA スキャン）に基づく LVEF 低下の発現率は、Grade 2 で 114/953 例（12.0%）、Grade 3 で 11/953 例（1.2%）であった。

左室機能不全により、1133 人中 6 人（0.5%）の患者が投与中断に至った。最悪 Grade の左室駆出率（LVEF）に達するまでの中央値は 5.5 ヵ月で、最悪 Grade の LVEF から基準値の 90%以上に回復するまでの中央値は 2.8 ヵ月であった。

注入に伴う反応

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 2335）において、25 例（1.1%）に注入に伴う反応が認められ、ほとんどの事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。投与中断に至った注入に伴う反応は 5 例（0.2%）であり、投与中止に至った事象は 1 例（<0.1%）であった。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 1133）において、7 例（0.6%）に注入に伴う反応が認められ、全事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は認められなかった。投与中断に至った注入に伴う反応は 1 例（0.1%）であり、投与中止に至った事象は認められなかった。

免疫原性

あらゆる治療用タンパク質と同様、免疫原性の可能性がある。臨床試験で検討した 5.4 mg/kg 及び 6.4 mg/kg の用量で、本剤投与後に評価可能患者の 2.2%（70/3124 例）にトラスツズマブ デルクステカンに対する抗体が発現した。トラスツズマブ デルクステカンに対する treatment-emergent 中和抗体の発現率は 0.1%（3/3124 例）であった。抗体発現による本剤の薬物動態、安全性、有効性への明らかな影響はなかった。

小児集団

小児集団における安全性は確立していない。

高齢者

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 5.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 2335）のうち、28.9%が 65 歳以上、6.3%が 75 歳以上であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 65 歳以上の患者（48.4%）のほうが 65 歳未満の患者（43.2%）よりも高く、副作用による中止例数も多かった。65 歳以上の患者における死亡に至った副作用の発生率は 2.4%、65 歳未満の患者では 1%であった。

様々な癌腫を対象とした臨床試験で本剤 6.4 mg/kg の投与を受けた患者（n = 1133）のうち、39.6%が 65 歳以上、7.9%が 75 歳以上であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 65 歳以上の患者では 60.8%、65 歳未満の患者では 61.1%であった。Grade 3～4 の副作用の発現率は 75 歳以上の患者（64.4%）のほうが 75 歳未満の患者（60.7%）よりも高かった。重篤な副作用及び死亡に至った副作用の発現率は 75 歳以上の患者（それぞれ 34.4%及び 4.4%）のほうが 75 歳未満の患者（それぞれ 21.2%及び 1.6%）よりも高かった。75 歳以上の患者の安全性を確立するためのデータは限定的である。

民族差

臨床試験において、異なる民族間で曝露及び有効性に関する明確な差は認められなかった。本剤 6.4mg/kg の投与を受けたアジア人において、非アジア人に比べ 10%以上高い発現率を示したのは、好中球減少症（58.3% vs.29.4%）、貧血（55.2% vs.38.3%）、白血球減少症（46.7% vs.10.5%）、及び血小板減少症（43.1% vs.19.3%）であった。血小板減少症の発症から 14 日内に出血が認められた症例は、アジア人で 3.4%、非アジア人で 0.8%であった。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスについて継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、副作用と疑われる事象が認められた場合、Appendix V に示す各国の報告制度により報告することが求められる。

4.9　過量投与

トラスツズマブ デルクステカンの最大耐用量は決定されていない。臨床試験では、8.0 mg/kg を超える用量の単回投与は検討していない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候又は症状がないか患者を十分にモニタリングし、適切な対症療法を行わなければならない。

5.～10.（略）

COMPANY CORE DATA SHEET FOR TRASTUZUMAB DERUXTECAN

VERSION [redacted]

Effective Date: [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3ページ目から最終ページまでは非公表のため削除

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品の「フェスゴ®配合皮下注 MA、IN」、「ハーセプチン®注射用 60、150」「パージェタ®点滴静注 420mg/14mL」、「カドサイラ®点滴静注用 100mg、160mg」、及び「タイケルブ®錠 250mg」の効能又は効果などを、本薬と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）	ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	ペルツズマブ（遺伝子組換え）	トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）	ラパチニブトシル酸塩水和物
販売名	エンハーツ®点滴静注用 100 mg	フェスゴ®配合皮下注 MA、IN	ハーセプチン®注射用 60、150	パージェタ®点滴静注 420mg/14mL	カドサイラ®点滴静注用 100mg、160mg	タイケルブ®錠 250mg
会社名	第一三共株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	HER2 陽性の乳癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 HER2 陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	HER2 陽性の乳癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 HER2 陽性の乳癌における術後薬物療法	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌
添付文書改訂年月	2025 年 3 月	2023 年 11 月	2024 年 11 月	2024 年 11 月	2024 年 11 月	2020 年 10 月

2023年11月改訂（第2版）
2023年9月作成

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：18箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体・ヒアルロン酸分解酵素配合剤

ペルツズマブ（遺伝子組換え）・トラスツズマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

	MA	IN
承認番号	30500AMX00268	30500AMX00269
販売開始	2023年11月	2023年11月

フェスゴ®配合皮下注 MA
フェスゴ®配合皮下注 IN
PHESGO® Combination for Subcutaneous Injection

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には必ず患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。［8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照］

- **左室駆出率（LVEF）が低下している患者**
- **アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又は投与歴のある患者**
- **胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者**
- **うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者**
- **冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者**
- **臨床上重大な心臓弁膜症のある患者**
- **高血圧症の患者又はその既往歴のある患者**

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	フェスゴ配合皮下注 MA	フェスゴ配合皮下注 IN
有効成分	1バイアル（10mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600mg ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注2)] 20000U	1バイアル（15mL）中 ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 1200mg トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注1)] 600mg ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）[注2)] 30000U
添加剤	1バイアル（10mL）中 L-ヒスチジン 4.40mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 36.1mg トレハロース水和物 397mg 精製白糖 342mg ポリソルベート20 4.00mg L-メチオニン 14.9mg	1バイアル（15mL）中 L-ヒスチジン 6.75mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 53.7mg トレハロース水和物 397mg 精製白糖 685mg ポリソルベート20 6.00mg L-メチオニン 22.4mg

注1）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。
注2）チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	フェスゴ配合皮下注 MA	フェスゴ配合皮下注 IN
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色～微褐色の液	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	0.9～1.3（生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

○HER2陽性の乳癌
○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2陽性の乳癌〉

5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.2 HER2陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者（リンパ節転移のない患者）における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。［17.1.3参照］

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.4 *RAS*遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.5 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6参照］

6．用法及び用量

〈HER2陽性の乳癌〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000Uを、初回投与時には8分以上、2回目以降は5分以上かけて3週間間隔で皮下投与する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月までとする。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）として初回投与時にはそれぞれ1200mg、600mg及び30000Uを、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000Uを、初回投与時には8分以上、2回目以降は5分以上かけて3週間間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 前回投与日から6週間未満のときには、維持投与量（ペルツズマブ600mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000U）を投与する。

7.1.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量（ペルツズマブ1200mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ30000U）を投与し、次回以降は維持投与量（ペルツズマブ600mg／トラスツズマブ600mg／ボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000U）を3週間間隔で投与する。

〈HER2陽性の乳癌〉

7.2 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には必ず患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は、心症状の発現状況・重篤度に応じて、適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、中止を判断すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心機能障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

・左室駆出率（LVEF）が低下している患者
・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
・臨床上重大な心臓弁膜症のある患者
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において、避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ペルツズマブでは、動物試験（サル）にて、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中にペルツズマブが検出されている。また、トラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告があり、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の有効成分の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、トラスツズマブでは、動物試験（サル）にて、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心不全等の心機能障害があらわれるおそれがある。	心機能障害のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害（3.6%）

心不全、左室機能不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 Infusion reaction（4.0%）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に発熱、悪寒、頭痛等を含むInfusion reactionがあらわれることがある。本剤投与中に異常が認められた場合には、本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。症状が重篤な場合には、本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

11.1.3 過敏症（0.8%）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少症（6.1%）、貧血（4.4%）、白血球減少症（3.2%）、発熱性好中球減少症（0.4%）等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.8%）

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.7 肝不全（頻度不明）、**肝障害**（0.4%）

11.1.8 腎障害（頻度不明）

11.1.9 昏睡（頻度不明）、**脳血管障害**（頻度不明）、**脳浮腫**（頻度不明）

11.1.10 敗血症（0.4%）

11.2 その他の副作用

	5%以上	2%～5%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		末梢性ニューロパチー、錯感覚、味覚異常、不眠症	頭痛、めまい、不安、うつ病、嗜眠、神経毒性	運動失調、筋緊張亢進、感覚鈍麻、しびれ(感)、不全麻痺、傾眠、思考異常、振戦
眼			結膜炎、流涙増加、視力障害、眼乾燥	霧視、視力低下

	5%以上	2%～5%未満	2%未満	頻度不明
消化器	下痢(30.7%)	口内炎、悪心、食欲減退、腹痛、便秘	嘔吐、消化不良、口内乾燥	腹部膨満、肛門直腸障害、口唇炎、嚥下障害、腸炎、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸炎、口腔内潰瘍形成、肛門出血
循環器			ほてり、血腫、頻脈、動悸、潮紅、高血圧	低血圧、静脈炎、血管拡張
呼吸器		呼吸困難、鼻出血	上気道感染、咳嗽、鼻漏、鼻乾燥、胸水、鼻部不快感、口腔咽頭痛	喘息、気管支炎、発声障害、鼻潰瘍、咽喉頭疼痛、副鼻腔炎
皮膚	発疹	爪の障害、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症	爪感染、皮膚炎、紅斑、ざ瘡、そう痒症、皮膚亀裂	発汗、皮膚色素過剰、蕁麻疹
筋骨格系		筋肉痛、筋骨格痛、関節痛	筋骨格硬直	筋痙縮、筋力低下、頚部痛
肝臓		ＡＬＴ増加、AST増加	γ-GTP増加	
腎臓				排尿困難
血液			リンパ球減少、血小板減少	プロトロンビン減少
代謝			高クロール血症、LDH増加、高カルシウム血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症	低マグネシウム血症
その他	注射部位反応(14.1%)、疲労	無力症、粘膜の炎症、浮腫	倦怠感、発熱、体重減少、蜂巣炎、悪寒、丹毒、インフルエンザ様疾患、粘膜乾燥、疼痛	乳房痛、胸部不快感、胸痛、膀胱炎、難聴、脱水、冷感、熱感、体液貯留、ヘルペスウイルス感染、帯状疱疹、インフルエンザ、月経障害、尿路感染、体重増加、カンジダ感染、感染症

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 大腿部に皮下投与すること。注射部位反応が報告されているので、同一箇所へ繰り返し注射することは避け、新たな注射部位は前回の注射部位から少なくとも2.5cm離すこと。

14.1.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等）には注射しないこと。

14.1.3 本剤は1回で全量使用する製剤であり、再使用しないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa試験）の本剤群では、抗ペルツズマブ抗体は、231例中11例（4.8%）、抗トラスツズマブ抗体は232例中2例（0.9%）、抗ボルヒアルロニダーゼ　アルファ抗体は225例中2例（0.9%）に認められた。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にボルヒアルロニダーゼ　アルファ[注1)]を含むペルツズマブ1200mg[注2)]及びトラスツズマブ600mg[注2)]を、それぞれ単独で又は混合調製して単回皮下投与[注3)]した時の薬物動態は以下のとおりであった[1)]。（外国人データ）

注1）ボルヒアルロニダーゼ　アルファ濃度：2000U/mL

注2）本剤とは異なる製剤を使用

注3）承認された用法及び用量は、初回にペルツズマブ1200mg、トラスツズマブ600mg、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ30000U、2回目（3週）以降はペルツズマブ600mg、トラスツズマブ600mg、ボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000Uを3週間間隔投与である。

図 ペルツズマブ単回皮下投与時濃度推移

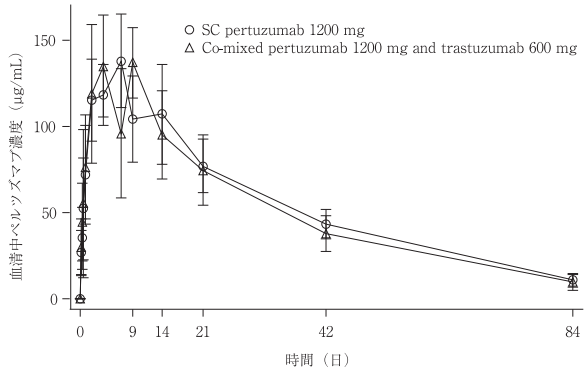


図 トラスツズマブ単回皮下投与時濃度推移

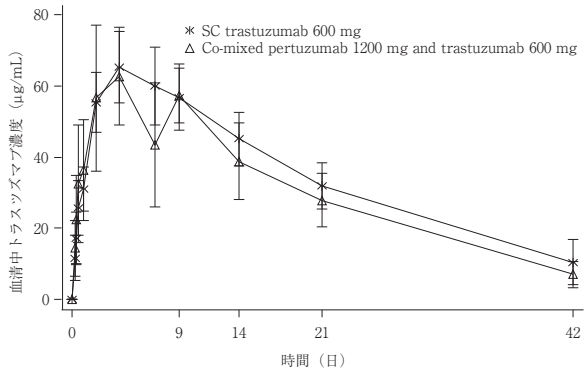


表 ペルツズマブ及びトラスツズマブ単回皮下投与時薬物動態パラメータ

ペルツズマブの用量（mg）	トラスツズマブの用量（mg）	測定対象	C_{max}（μg/mL）	T_{max}※（day）	AUC_{inf}（μg・day/mL）
1200	−	ペルツズマブ	147 (13.9)	7.01 (2.00,14.0)	4930 (16.2)
−	600	トラスツズマブ	65.6 (15.7)	3.99 (2.00,7.01)	1690 (24.8)
1200	600	ペルツズマブ	151 (14.9)	3.00 (2.00,9.00)	4630 (25.5)
		トラスツズマブ	68.5 (17.6)	3.00 (2.00,8.99)	1440 (26.5)

平均値（変動係数%）、※：中央値（最小値,最大値）、6例

16.1.2 反復投与

HER2陽性の早期乳癌患者に初回投与時はペルツズマブ1200mg、トラスツズマブ600mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ30000Uを皮下投与し、2回目以降はペルツズマブ600mg、トラスツズマブ600mg及びボルヒアルロニダーゼ　アルファ20000Uを3週間間隔で皮下投与した際の薬物動態は以下のとおりであった[2)]。（日本人及び外国人データ）

表 ペルツズマブ及びトラスツズマブ反復皮下投与時濃度推移

測定時点	例数	ペルツズマブトラフ濃度（μg/mL）	トラスツズマブトラフ濃度（μg/mL）
1回目投与後	204	85.5±29.5	31.1±16.4
2回目投与後	203	88.5±32.8	49.6±21.8
3回目投与後	206	93.7±31.5	61.6±22.8

平均値±標準偏差

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2陽性の乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（FeDeriCa試験）

HER2陽性（IHC法3+又はISH法陽性）の周術期の乳癌患者[注1)]500例（国内41例を含む）を対象に、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤（P+T IV）と化学療法[注2)]併用治療を対照群として、本剤を3週間間隔で化学療法[注2)]と併用投与した。術後薬物療法期には、本剤を3週間間隔で14回投与し合計18回となるように大腿に皮下投与又はP+T IVを3週間間隔で14回投与し合計18回となるように静脈内投与した。本剤は、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びボルヒアルロニダーゼ　アルファとして、初回はそれぞれ1200mg、600mg及び30000U、2回目以降はそれぞれ600mg、600mg及び20000Uを投与した。ホルモン受容体陽性（エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体が陽性）の患者では、術後薬物療法期に標準的な内分泌療法を併用することとされた。主要評価項目であるサイクル8投与前のペルツズマブ血清中トラフ濃度の幾何平均値の比は1.22（90%信頼区間：1.14,1.31）、副次評価項目であるサイクル8投与前のトラスツズマブ血清中トラフ濃度の幾何平均値の比は1.33（90%信頼区間；1.24,1.43）であり、共に信頼区間の下限が非劣性マージンである0.8を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が示された[3)]。副次評価項目であるサイクル8の術前薬物療法後のpCR率は対照群で59.5%、本剤群で59.7%であり、pCR率の差は0.15%（90%信頼区間：−7.28, 7.59）であった[4)]。[7.2参照]
本剤が投与された248例（日本人20例を含む）において、副作用が164例（66.1%）に認められた。主な副作用は、下痢76例（30.6%）、注射部位反応32例（12.9%）、疲労14例（5.6%）等であった。

注1）術前薬物療法施行前の時点において、TNM分類（AJCC第8版）による臨床病期Ⅱ～ⅢCの患者が対象とされた。

注2）術前薬物療法期において、以下の2つのいずれかを選択することとした。
1つは2週間を1サイクルとして、dose-dense AC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2［各地域のガイドラインに従い、必要に応じて顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）支持療法を追加］）を4サイクル投与した後、パクリタキセル80mg/m^2[注3)]併用下で本剤を3週間間隔で皮下投与、又はP+T IVを3週間間隔で静脈内投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した。
もう1つは3週間を1サイクルとして、AC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2）を4サイクル投与した後、ドセタキセル75mg/m^2[注4)]併用下で本剤を3週間間隔で皮下投与、又はP+T IVを3週間間隔で静脈内投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして4サイクル投与した。

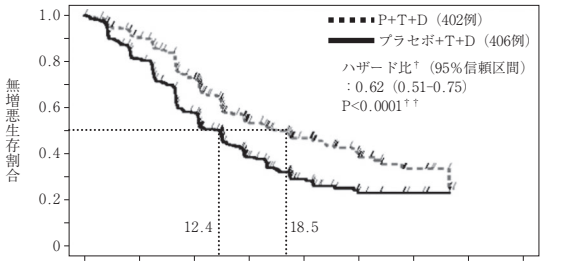
注3）国内において承認されている用量は210mg/m^2（A法、少なくとも3週間休薬）又は100mg/m^2（B法、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬）である。

注4）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m^{2}に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m^2（ただし、75mg/m^{2}まで増量可能）である。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA試験）（参考）：点滴静注製剤

転移・再発乳癌に対する前治療歴のないHER2陽性（IHC法3+又はFISH法陽性）転移・再発乳癌患者808例（国内53例を含む）を対象に、プラセボ＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（プラセボ+T+D群）とペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+T+D群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又はペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後はペルツズマブ及びトラスツズマブは同一の用法及び用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは75mg/m^{2}を3週間間隔で投与した[注4)]。ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、プラセボ+T+D群に比べてP+T+D群で有意な延長が認められた[5)]。[7.2参照]
また、安全性についてはドセタキセル、トラスツズマブ及びペルツズマブが併用投与された407例（日本人26例を含む）において、副作用が396例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢236例（58.0%）、脱毛症232例（57.0%）、倦怠感212例（52.1%）、好中球減少症207例（50.9%）、悪心149例（36.6%）、爪の異常145例（35.6%）、ニューロパチー126例（31.0%）、発疹125例（30.7%）等であった。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

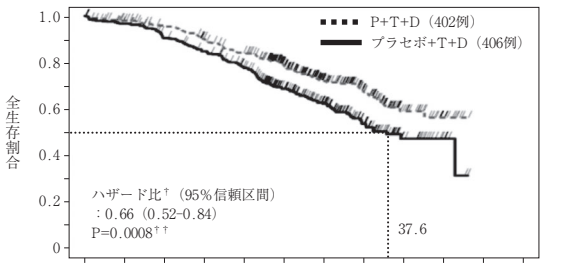


<リスク集合の大きさ>

P+T+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+T+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

†：P+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier曲線

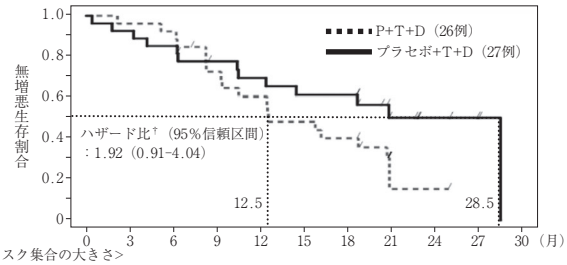


<リスク集合の大きさ>

P+T+D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ+T+D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

†：P+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

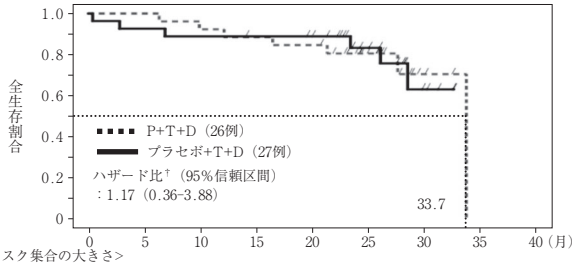


<リスク集合の大きさ>

P+T+D	26	25	24	18	15	12	10	1	1	0	0
プラセボ+T+D	27	25	23	19	17	15	15	7	4	2	0

†：P+T+D／プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

P+T+D	26	26	24	23	22	12	3	0	0
プラセボ+T+D	27	25	24	23	21	13	4	0	0

†：P+T+D／プラセボ+T+D

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（APHINITY試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術後患者（①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③（ⅰ）組織学的/核グレードがGrade3、（ⅱ）HR陰性、（ⅲ）35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者）4804例（国内302例を含む）を対象に、術後薬物療法としてプラセボ＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注5)]（プラセボ群）とペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注5)]（ペルツズマブ群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又はペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ペルツズマブ及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。ペルツズマブ及びトラスツズマブは1年間投与した。主要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、プラセボ群に比べてペルツズマブ群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ0.77（95%信頼区間：0.62,0.96）及び1.13（95%信頼区間：0.68,1.86）であった[6)]。[5.2、7.2参照]

また、安全性については、ペルツズマブ及びトラスツズマブが投与された2364例（日本人147例を含む）において、副作用が1538例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢780例（33.0%）、発疹346例（14.6%）、疲労280例（11.8%）、悪心206例（8.7%）、筋骨格痛166例（7.0%）、爪の障害165例（7.0%）、好中球減少症157例（6.6%）、口内炎141例（6.0%）等であった。

注5）アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3週間を1サイクルとして、FEC療法（5-FU500～600mg/m^2、エピルビシン90～120mg/m^2[注6)]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、FAC療法（5-FU500～600mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、EC療法（エピルビシン90～120mg/m^2[注6)]）、シクロホスファミド500～600mg/m^2）又はAC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）のいずれかを3～4サイクル投与した後、ペルツズマブ（又はプラセボ）＋タキサン系薬剤（ドセタキセル75mg/m^2[注4)]又はパクリタキセル80mg/m^2[注3)]）＋トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして3～4サイクル投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した[注3)]。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ（又はプラセボ）＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注4)]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量（最大900mg/bodyまで[注7)]）を6サイクル同時併用投与した。

注6）国内において承認されている用量は100mg/m^{2}である。

注7）国内において承認されている用量は300～400mg/m^{2}である。

APHINITY試験の有効性に関する成績

	ペルツズマブ群	プラセボ群
IDFS[注8)]		
イベント発現例数（発現率）	171（7.1%）	210（8.7%）
3年IDFS［95% 信頼区間］	94.1%［93.1-95.0］	93.2%［92.2-94.3］
ハザード比［95% 信頼区間］	0.81［0.66-1.00］	
P値[注9)]	0.0446	

注8）乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注9）層別Log-rank検定（両側有意水準5%）

17.1.4 海外第Ⅱ相試験（NEOSPHERE試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）417例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（T+D群）、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+T+D群）、ペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤（P+T群）[注10)]、ペルツズマブ点滴静注製剤＋ドセタキセル（P+D群）[注10)]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。ペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m^2[注4)]を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間を1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べてP+T+D群で有意に高かった。[7.2参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、P+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、P+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、P+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、P+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった[7)]。

注10）ペルツズマブ点滴静注製剤の承認された用法及び用量は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

	T+D群 n=107	P+T+D群 n=107	P+T群 n=107	P+D群 n=96
pCR [95% 信頼区間]	29.0% [20.6-38.5]	45.8% [36.1-55.7]	16.8% [10.3 -25.3]	24.0% [15.8-33.7]
P値[注11)]	-	0.0141（vs. T+D群）	0.0198（vs. T+D群）	0.0030 （vs.P+T+D群）

注11）Cochran Mantel-Haenszel検定（Simes法による多重性調整P値を算出、有意水準を両側20%とした）

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（TRYPHAENA試験）（参考）：点滴静注製剤

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法としてペルツズマブ点滴静注製剤＋トラスツズマブ点滴静注製剤＋化学療法[注12)]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。ペルツズマブは初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。［7.2参照］

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、悪心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった[8)]。

注12）A群：3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ+トラスツズマブ+FEC療法（5-FU500mg/m^2、エピルビシン100mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2）を3サイクル投与した後、ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m^{2}[注4)]を3サイクル投与した。
B群：3週間を1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^{2}[注4)]を3サイクル投与した。
C群：3週間を1サイクルとして、ペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル75mg/m^{2}[注4)]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量を6サイクル投与した。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.6 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）（参考）：点滴静注製剤

化学療法歴のある[注13)]HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注14)]30例を対象に、ペルツズマブ点滴静注製剤とトラスツズマブ点滴静注製剤を併用で投与した。ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mg、トラスツズマブは初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[9)]。［5.7参照］

注13）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注14）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3+及び2+はそれぞれ23例及び4例であった。
腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3+又はFISH法陽性
血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びボルヒアルロニダーゼ　アルファを含有する配合剤である。ペルツズマブは、HER2の細胞外領域のドメインⅡに結合し、HER2の二量体形成を阻害し、下流のシグナル伝達経路の活性化を阻害することに加え、抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）活性を誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。トラスツズマブは、HER2の細胞膜近接部位のドメインⅣに結合し、ADCC活性を誘導すること等により腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[10),11)]。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である[12)]。

本剤は、ボルヒアルロニダーゼ　アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたペルツズマブ及びトラスツズマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）
（Pertuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1043}H_{1604}N_{272}O_{336}S_6$）
重鎖（$C_{2195}H_{3387}N_{583}O_{672}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
（Vorhyaluronidase Alfa（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$
分子量：60,000～65,000
構造式：アミノ酸447個からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈フェスゴ配合皮下注 MA〉

10mL×1バイアル

〈フェスゴ配合皮下注 IN〉

15mL×1バイアル

23．主要文献

1）社内資料：臨床成績BO30185試験
2）社内資料：臨床成績FeDeriCa試験
3）臨床成績FeDeriCa試験（2023年9月25日承認、申請資料概要2.5.3.3.2）
4）臨床成績FeDeriCa試験（2023年9月25日承認、申請資料概要2.5.4.2.1.2）
5）臨床成績CLEOPATRA試験（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.5.4.1.2.2）
6）社内資料：臨床成績APHINITY試験
7）社内資料：臨床成績NEOSPHERE試験
8）社内資料：臨床成績TRYPHAENA試験
9）社内資料：臨床成績TRIUMPH試験
10）緒言（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.4.1）
11）ADCC活性（2013年6月28日承認、ペルツズマブ申請資料概要2.6.2.2.1.5）
12）rHuPH20の作用機序（2023年9月25日承認、申請資料概要2.6.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202311A

＊＊2024年11月改訂（第6版）
＊2022年12月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体　抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[注2)]

ハーセプチン®注射用60
ハーセプチン®注射用150
HERCEPTIN® for Intravenous Infusion

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
販売開始	2004年8月	2001年6月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。［8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

- **アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者**
- **胸部へ放射線を照射中の患者**
- **心不全症状のある患者**
- **冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者**
- **高血圧症の患者又はその既往歴のある患者**

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［9.1.8、11.1.2、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物　54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.34mg L-ヒスチジン　0.86mg ポリソルベート20　0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物　136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.36mg L-ヒスチジン　2.16mg ポリソルベート20　0.6mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

＊3.2 製剤の性状

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。	
pH	5.8～6.4	
浸透圧	55～70mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2過剰発現が確認された乳癌
○HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

5.1 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.6 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.7 *RAS*遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.9 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.10 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12参照］

6．用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用でB法を使用する。

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用でB法を使用する。

A法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には8mg/kg（体重）を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.2.2 本剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。［17.1.9参照］

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.9参照］

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ　エムタンシン及びトラスツズマブ　デルクステカンとの取り違えに注意すること。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法（A法、B法）、術後薬物療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)-3)]等）を熟読すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.5 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.8 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。［1.3、11.1.2、11.1.3参照］

＊＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg反復投与）が報告されている[4)]が、胎児への影響は報告されていない。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験（サル）において、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている[5)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。

異常が認められた場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照］

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等）が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎（0.2%）、肺線維症（頻度不明）、肺炎（アレルギー性肺炎等を含む）（0.3%）、急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少（4.4%）、**好中球減少**（6.9%）、**血小板減少**（1.9%）、**貧血**（3.7%）

11.1.5 肝不全（0.1%未満）、**黄疸**（0.1%）、**肝炎**（0.1%）、**肝障害**（0.5%）

11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

11.1.7 昏睡（頻度不明）、**脳血管障害**（0.2%）、**脳浮腫**（頻度不明）

11.1.8 敗血症（0.2%）

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌（術後薬物療法）に対する国際共同試験［HERA試験]、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験［ToGA試験]、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験［HUON-003-01試験］及びがん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［TRIUMPH試験］を含む。

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐（16.8%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、瘙痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			ＡＳＴ増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等)、胸部不快感、骨痛、頚部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、瘙痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧

	10%以上	2～10%未満	2%未満
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

	30%以上	20～30%未満	20%未満
消化器			口内炎、上腹部痛、嘔吐、食欲不振
呼吸器		胸水	気管支炎、呼吸困難
皮膚			爪甲剥離症、皮膚乾燥、脱毛症
肝臓		ALT増加	
眼			流涙増加
血液			リンパ球数減少
その他	倦怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症		体重増加、顔面浮腫、発熱、低カルシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加

11.2.5 がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

	20%以上	10～20%未満	10%未満
消化器	下痢（36.7%）	口内炎	食欲不振
皮膚			発疹
その他		倦怠感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 4\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 2\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

・B法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 8\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 6\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

＊**14.1.3** ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

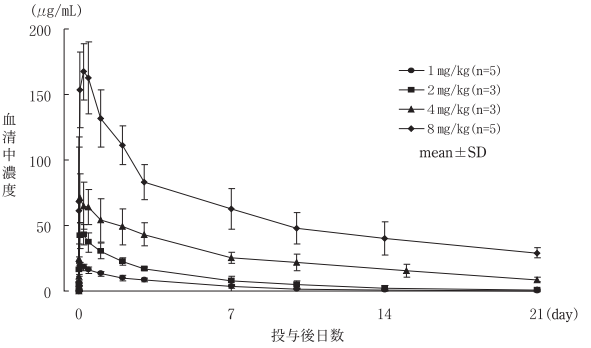
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg[注1)]では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス（CL）は投与量の増加に伴って低下した。分布容積（V_d）では、投与量の増加に伴う変化は認められず、ほぼ血漿容量に相当した[6)]。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



単回投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	症例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_d（mL/kg）
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与（B法）である。

16.1.2 反復投与時

(1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった[7)]。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

投与量（mg/kg）	症例数	C_{min}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1、8mg/kg：mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後薬物療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[8)]。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症　例	症例数	C_{min} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg・day/mL)	CL_{ss} (L/day)	$t_{1/2}$注2) (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注2）最終相の半減期

(3) HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原（腫瘍から遊離したHER2細胞外領域）ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた[9]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10～500mgを単回投与）したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期（$t_{1/2}$）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった[10]（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min}注3) (μg/mL)	C_{max}注3) (μg/mL)	AUC注3) (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注3）A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した[11]。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg注1)を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった[13]。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった[14]。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった[12]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）注1)。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった[15]。

副作用は14/18例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST増加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	−	−	−	1	4	1	6
2mg/kg	−	−	1	−	2	−	3
4mg/kg	−	1	−	−	2	−	3
8mg/kg	1	−	2	1	1	1	6
計	2（11.1）		3	2	9	2	18

NE：Not Evaluate　　症例数（%）

上記18例における本剤の投与期間は1～10週（中央値：10週）であった。また、高齢者（65歳以上）への投与は行われなかった。

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与（B法）である。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与）注1)。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった[16]。

副作用は28/46例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間投与）注1)。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった[17]。

副作用は22/39例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン＋シクロホスファミド（AC）併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3＋群が9.05カ月、2＋群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3＋群が7.14カ月、2＋群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例（55.9%）、パクリタキセル併用群が38/92例（41.3%）であった[18]。

副作用はAC併用群では122/143例（85.3%）、パクリタキセル併用群では78/91例（85.7%）に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（H0649g試験）

前化学療法1～2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例（15.3%）、評価可能例207例のうち奏効例は34例（16.4%）であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3＋群が3.3カ月、2＋群が1.9カ月であった[19]。

副作用は182/213例（85.4%）に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.6 海外臨床試験（H0650g試験）

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与注1)）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例（21.2%）、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例（27.6%）であった[20]。

副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例（67.8%）、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例（85.5%）に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.7 海外臨床試験（H0659g試験）［H0648g試験からの継続試験］

海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した（放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能）。評価可能例155例のうち奏効例は22例（14.2%）であった[21]。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.8 海外臨床試験（H0693g試験）

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。評価可能例の奏効例は 5/154例（3.2%）であった[22]。副作用は240/360例（66.7%）に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法（適応となる場合）を完了した患者を対象注2)とし、本剤を初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント[注3)]発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%（3/41）、対照群13.0%（6/46）であった[23)]。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、悪心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%（367/1,553）で、1年投与群（23.6%［367/1,552］）に比べて有意な改善は認められなかった（HR：0.99、P＝0.86）[24)]。

また、安全性については、3,355例（1年投与群1,682例、2年投与群1,673例）が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率（LVEF）低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた［グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%（275/1,682例）、2年投与群20.4%（342/1,673例）、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%（69/1,682例）、2年投与群7.2%（120/1,673例）］。［7.2.2参照］

注2）HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注3）乳癌の再発（部位を問わない）、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発症、死亡（死因は問わない）

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント[注3)]発現例数（発現率）	ハザード比	P値
観察期間中央値12カ月時点	対照群	1693	219（12.9%）	0.54	<0.0001
	1年投与群	1693	127（ 7.5%）		
観察期間中央値8年時点	対照群[注4)]	1697[注5)]	570（33.6%）	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702[注5)]	471（27.7%）		

注4）対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注5）観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）

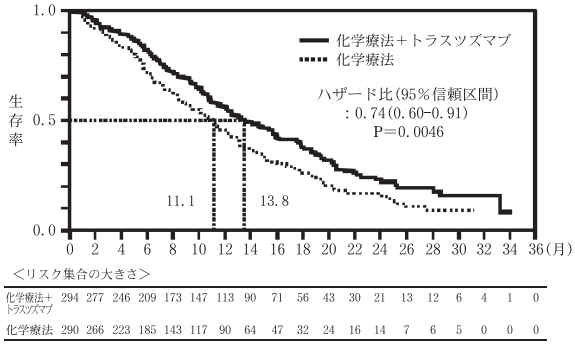
HER2過剰発現（IHC法3＋又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン＋シスプラチン又はフルオロウラシル＋シスプラチン）と化学療法＋本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m^{2}の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m^{2}の5日間持続静脈内投与[注6)]とシスプラチン80mg/m^{2}の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法＋本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン＋シスプラチンが511例、フルオロウラシル＋シスプラチンが73例であった。国内では、全例（101例）においてカペシタビン＋シスプラチンが使用された[25)]。

ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、悪心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、悪心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26例（51.0%）、しゃっくり20例（39.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（37.3%）、便秘18例（35.3%）等であった。［5.4、7.3参照］

注6）フルオロウラシルの他の抗悪性腫瘍剤との併用における国内承認用法・用量：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤と併用し、単独で使用する場合の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

単独で使用する場合：フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法＋トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

17.1.11 国内第Ⅱ相試験（HUON-003-01試験）

HER2陽性（IHC法3＋、又はIHC法2＋かつDISH法陽性[注7)]）の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者16例を対象に、本剤をドセタキセルと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ドセタキセルは70mg/m^{2}をいずれも3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大8サイクル継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく中央判定による奏効率［95%信頼区間］は60.0%［32.3,83.7］であった[26)]。副作用は12/16例（75.0%）に発現した。主な副作用は、好中球数減少10例（62.5%）、貧血9例（56.3%）、白血球数減少9例（56.3%）、倦怠感6例（37.5%）、末梢性浮腫6例（37.5%）、低アルブミン血症5例（31.3%）、注入に伴う反応4例（25.0%）、ALT増加4例（25.0%）、胸水4例（25.0%）等であった。

注7）登録された16例全例がIHC法3＋であった。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注8)] HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注9)] 30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[27)]。［5.10参照］

注8）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注9）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生

型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する[28),29)]。

また､HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる[30)]。

18.2 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌（MCF7-HER2、BT-474（細胞当たりのHER2レセプター数＝1.0×10^6））及びヒト胃癌（NCI-N87）に対し抗腫瘍効果が認められた[31)-33)]。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[34)]。

MCF-7-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg（3回投与）の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg（6回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した[31),33)]。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg（8～10回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された[32)]。

18.3 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、$Na^{51}CrO_4$で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した（37℃、5%CO_2）。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞184A1株（HER2発現レベル[注)]＝0.3）
ヒト乳癌細胞MCF7株（HER2発現レベル＝1.2）
ヒト胃癌細胞MKN7株（HER2発現レベル＝16.7）
ヒト乳癌細胞SK-BR-3株（HER2発現レベル＝33.0）
注）ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞傷害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ（作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の時、それぞれR^2＝0.93、0.92、0.87、0.66）、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞傷害活性を発揮することが示された[29)]。ただし､HER2低発現の腫瘍株（MCF7）では､*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用（トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた）は認められなかった[28)]。

18.4 HER2分子数の抑制作用

ヒト乳癌細胞SK-BR-3（HER2高レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝9.0×10^5））及びMCF7（HER2低レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝2.2×10^4））を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した[30)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊22．包装

〈ハーセプチン注射用60〉
1バイアル
〈ハーセプチン注射用150〉
1バイアル

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量の追加
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
4）動物実験　胎児移行性（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
5）動物実験　乳汁中移行（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2）
6）国内第Ⅰ相試験－初回投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-1-2）
7）国内第Ⅰ相試験－反復投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-4）
8）社内資料：薬物動態〈HERA試験におけるPKサブスタディ－中間解析結果〉
9）海外第Ⅲ相試験－反復投与（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-3）
10）Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9.
11）動物実験　臓器・組織中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
12）動物実験　代謝物（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
13）国内第Ⅰ相試験－排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-2-1）
14）動物実験　尿糞中排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-1）
15）国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.1-1-1-1）
16）海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-1）
17）海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-2）
18）海外第Ⅲ相試験（H0648g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-1）
19）海外第Ⅲ相試験（H0649g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-2）
20）海外臨床試験（H0650g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-1）
21）海外臨床試験（H0659g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-2）
22）海外臨床試験（H0693g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-3）
23）社内資料：臨床成績〈HERA試験－中間解析結果〉
24）Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8.
25）社内資料：臨床成績〈ToGA試験〉
26）社内資料：国内第Ⅱ相試験〈HUON-003-01試験〉
27）社内資料：臨床成績〈TRIUMPH試験〉
28）Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63.
29）作用機作〈抗体依存性細胞障害作用（ADCC）〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-1）
30）作用機作〈HER2受容体数抑制作用〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-5）
31）Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49.
32）Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31.
33）Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805.
34）社内資料：抗腫瘍効果〈ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討〉

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

＊＊2024年11月改訂（第4版）
＊2022年3月改訂（第3版、効能変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

承認番号	22500AMX01001
販売開始	2013年9月

抗悪性腫瘍剤／抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体ペルツズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

パージェタ®点滴静注420mg/14mL

PERJETA® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	パージェタ点滴静注420mg/14mL	
有効成分	ペルツズマブ（遺伝子組換え）[注)]	420mg
添加剤	L-ヒスチジン	43.5mg
	氷酢酸	9.2mg
	精製白糖	575.1mg
	ポリソルベート20	2.8mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	パージェタ点滴静注420mg/14mL
剤形	注射剤（バイアル）
性状	無色～微褐色の液
pH	6.0±0.3
浸透圧比	0.4～0.7 （生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果

○HER2陽性の乳癌
○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2陽性の乳癌〉

5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.2 HER2陽性の早期乳癌の術後患者のうち、再発リスクの低い患者（リンパ節転移のない患者）における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、再発リスクが高い患者を対象とすること。［17.1.2参照］

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

＊5.4 *RAS*遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.5 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

＊5.6 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］

＊6．用法及び用量

HER2陽性の乳癌にはトラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。ただし、術前・術後薬物療法の場合には、投与期間は12カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはトラスツズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人に対して1日1回、ペルツズマブ（遺伝子組換え）として初回投与時には840mgを、2回目以降は420mgを60分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

＊7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 何らかの理由により予定された投与が遅れた場合には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.2.1 前回投与日から6週間未満のときには、420mgを投与する。

7.2.2 前回投与日から6週間以上のときには、改めて初回投与量の840mgで投与を行う。なお、次回以降は420mgを3週間間隔で投与する。

〈HER2陽性の乳癌〉

7.3 トラスツズマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤の中止後に本剤を投与するときには、トラスツズマブと併用すること。［17.1.1-17.1.4参照］

7.4 本剤と併用するトラスツズマブ以外の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で選択すること。

8．重要な基本的注意

8.1 左室機能不全（うっ血性心不全を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［9.1.1、9.1.2参照］

8.2 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.1参照］

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

9.1.2 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1参照]

・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・胸部への放射線治療歴のある患者
・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈（心房細動、発作性上室性頻脈を除く）のある患者又はその既往歴のある患者
・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

＊＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物試験（サル）では、流産、胚・胎児死亡、羊水過少、胎児の腎形成不全等が認められている。また、胎児の血清中に本薬が検出されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬の乳汁への移行性については不明であるが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アントラサイクリン系薬剤	心不全等の心障害があらわれるおそれがある。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 好中球減少症、白血球減少症

発熱性好中球減少症（4.1%）、好中球減少症（16.9%）、白血球減少症（7.2%）があらわれることがあり、感染症により死亡に至った例も報告されている。[8.2参照]

＊11.1.2 Infusion reaction（4.8%）

悪寒、発熱、疲労、悪心、紅斑、高血圧、呼吸困難等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。また、2回目以降の本剤投与時にもInfusion reactionがあらわれることがある。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には本剤の投与速度を遅らせる、又は投与を中断し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重篤なInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、以降、本剤を再投与しないこと。

＊11.1.3 アナフィラキシー（0.1%）、過敏症（2.9%）

11.1.4 間質性肺疾患（0.3%）

11.1.5 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

		5%以上	2～5%未満	2%未満
＊	精神神経系	末梢性ニューロパチー（末梢性感覚ニューロパチー等）、味覚異常	頭痛、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	感覚鈍麻、神経毒性
	眼		流涙増加	眼乾燥、結膜炎、霧視、視力障害、視力低下
＊	消化器	下痢（38.7%）、悪心（16.1%）、嘔吐、口内炎、食欲減退、腹痛	便秘、消化不良	口内乾燥、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、肛門直腸障害（肛門の炎症、肛門周囲痛、肛門瘙痒症）、嚥下障害、胃腸炎、肛門出血、口唇炎
	循環器		駆出率減少	ほてり、高血圧、動悸、心不全、左室機能不全、頻脈、静脈炎、うっ血性心不全
	呼吸器		鼻出血、上気道感染（鼻咽頭炎等）、呼吸困難、咳嗽	鼻漏、口腔咽頭痛、鼻乾燥、胸水、発声障害
＊	皮膚	脱毛症（17.0%）、発疹（16.8%）、爪の障害（10.6%）、瘙痒症	皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚炎、爪感染（爪囲炎等）	紅斑、皮膚色素過剰、ざ瘡
	肝臓		ALT増加	AST増加、γ-GTP増加
	腎臓			排尿困難
	血液	貧血	血小板減少症	ヘモグロビン減少、血小板数減少、リンパ球減少症
＊	その他	疲労（16.1%）、筋骨格痛（筋肉痛等）（10.3%）、無力症、粘膜障害（粘膜の炎症等）、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、限局性浮腫）、関節痛	発熱、筋痙縮、注入に伴う反応、四肢痛、悪寒、体重減少	背部痛、疼痛、低マグネシウム血症、低カリウム血症、尿路感染、脱水、倦怠感、胸痛、月経障害、カンジダ感染、インフルエンザ様疾患、胸部不快感、筋力低下、注射部位反応、体重増加、ヘルペスウイルス感染、蜂巣炎、体液貯留、熱感、リンパ浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に目視によりバイアル中に不溶性異物がないことを確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.2 調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 調製時はバイアルから本剤溶液を14mL抜き取り、日局生理食塩液250mLに添加した後、静かに転倒混和し、目視により不溶性異物がないことを確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与時には、他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗ペルツズマブ抗体は、国際共同第Ⅲ相試験（CLEOPATRA試験）の本剤群386例中11例（2.8%）、プラセボ群372例中23例（6.2%）に検出されたが、抗ペルツズマブ抗体発現と明らかに関連したアナフィラキシー/過敏症は認められていない。第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験では366例中2例（0.5%）で抗ペルツズマブ抗体が検出され、共に過敏症が発現した。なお、使用された抗ペルツズマブ抗体測定法では、検体中のペルツズマブ及び抗トラスツズマブ抗体が測定結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。

16. 薬物動態

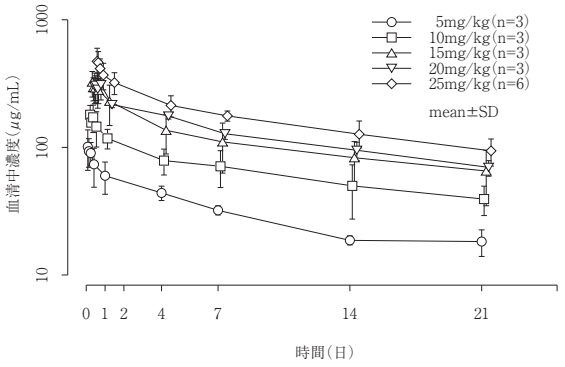
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

進行固形癌患者に本剤5～25mg/kgを90分間[注1)]で点滴静注したとき、ペルツズマブの薬物動態は以下のとおりであった。AUC_{inf}及びC_{max}は5～25mg/kgの用量域で用量比例性を示した。全身クリアランス及び定常状態の分布容積は、投与量によらず同様の値を示した[1)]。

注1）本剤の承認された用法・用量は、初回投与時840mg、2回目以降420mg、投与時間60分、3週間間隔投与である。

単回投与後の血清中濃度推移



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (days)	CL (mL/day/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
5 (n=3)	105±32.4	902±121	11.1±0.5	5.62±0.82	90.2±12.8
10 (n=3)	181±32.6	2230±773	14.4±2.7	4.82±1.53	93.7±18.7
15 (n=3)	320±73.2	3970±1740	16.8±4.0	4.25±1.66	94.1±40.9
20 (n=3)	340±51.3	4150±507	15.0±2.6	4.87±0.58	99.6±10.8
25 (n=6)	498±108	6060±1900	16.3±5.9	4.54±1.66	94.7±12.3

（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

前治療歴のないHER2陽性転移・再発乳癌患者に本剤（初回投与時840mg、2回目以降420mg）、トラスツズマブ（初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kg）及びドセタキセル（75mg/m^2）[注2)]を3週間間隔で併用したとき、ペルツズマブの血清中濃度推移は、以下のとおりであった[2)]（日本人データ）。

注2）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m^{2}に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m^2（ただし、75mg/m^{2}まで増量可能）である。

トラスツズマブ及びドセタキセルを併用したときのペルツズマブの血清中濃度推移

サイクル	ペルツズマブの血清中濃度（μg/mL）	
	トラフ濃度	ピーク濃度
1	-	272±94.8(n=4)
3	53.9±7.67(n=4)	195±40.7(n=4)
6	52.8±11.4(n=3)	214±21.5(n=3)
9	62.3±16.5(n=4)	212±29.4(n=4)
12	60.9±26.7(n=4)	219±41.8(n=4)
15	59.2±19.0(n=3)	228±31.6(n=3)

（平均値±標準偏差）

16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

HER2陽性転移・再発乳癌患者を含む各種固形癌患者440例（日本人22例を含む）の薬物動態データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、CLは血清アルブミンが高値の患者で低下、除脂肪体重が高値の患者で上昇し、また、V_c、V_pは除脂肪体重が高値の患者で上昇したが、その程度は大きくなく除脂肪体重及び血清アルブミンに基づく用量調節の必要はないと考えられた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[3)]。

母集団薬物動態解析から推定されたパラメータ

CL (L/day)	V_c (L)	V_p (L)	$t_{1/2}$ (day)
0.235	3.11	2.46	18.0

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2陽性の乳癌〉

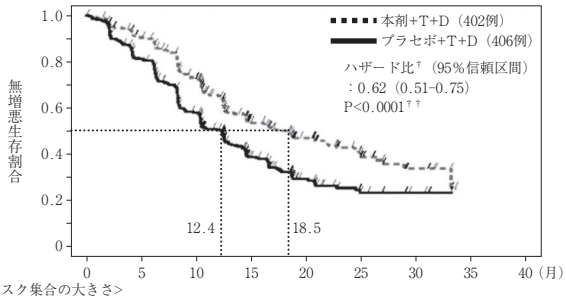
17.1.1 国際共同第III相試験（CLEOPATRA試験）

転移・再発乳癌に対する前治療歴のないHER2陽性（IHC法3+又はFISH法陽性）転移・再発乳癌患者808例（国内53例を含む）を対象に、プラセボ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル（プラセボ+T+D群）と本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル（本剤+T+D群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。有害事象又はその他の理由によるドセタキセル中止後は本剤及びトラスツズマブは同一の用法・用量で病勢進行まで投与継続した。ドセタキセルは75mg/m^{2}を3週間間隔で投与した[注1)]。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。主要評価項目である独立判定機関による無増悪生存期間において、プラセボ+T+D群に比べて本剤+T+D群で有意な延長が認められた[4)]。［7.3参照］

また、安全性についてはドセタキセル、トラスツズマブ及び本剤が併用投与された407例（日本人26例を含む）において、副作用が396例（97.3%）に認められた。主な副作用は、下痢236例（58.0%）、脱毛症232例（57.0%）、倦怠感212例（52.1%）、好中球減少症207例（50.9%）、悪心149例（36.6%）、爪の異常145例（35.6%）、ニューロパチー126例（31.0%）、発疹125例（30.7%）等であった。

注1）初回投与における忍容性が確認できれば100mg/m^{2}に増量可能。国内において承認されているドセタキセルの乳癌における用量は60mg/m^2（ただし、75mg/m^{2}まで増量可能）である。

独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

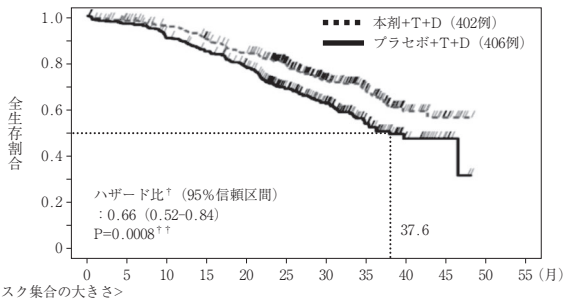


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	402	345	267	139	83	32	10	0	0
プラセボ+T+D	406	311	209	93	42	17	7	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

全生存期間のKaplan-Meier曲線

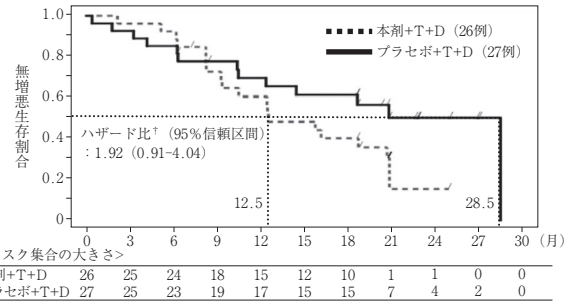


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
プラセボ+T+D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D　††：層別Log-rank検定

日本人部分集団における独立判定機関評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

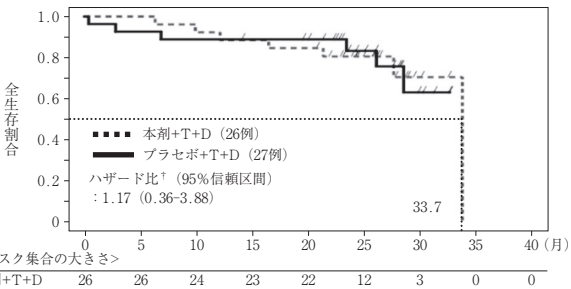


<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	26	25	24	18	15	12	10	1	1	0	0
プラセボ+T+D	27	25	23	19	17	15	15	7	4	2	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D

日本人部分集団における全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤+T+D	26	26	24	23	22	12	3	0	0
プラセボ+T+D	27	25	24	23	21	13	4	0	0

†：本剤+T+D／プラセボ+T+D

17.1.2 国際共同第III相試験（APHINITY試験）

HER2陽性（IHC法3+又はFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術後患者（①TNM分類でT0を除くリンパ節転移を有する患者、②原発巣の腫瘍径が1cm超でリンパ節転移を有しない患者、及び③（ⅰ）組織学的/核グレードがGrade3、（ⅱ）HR陰性、（ⅲ）35歳未満のうち、少なくとも1つを満たす原発巣の腫瘍径が0.5cm超で1cm以下のリンパ節転移を有しない患者）4,804例（国内302例を含む）を対象に、術後薬物療法としてプラセボ＋トラスツズマブ＋化学療法[注2)]（プラセボ群）と本剤＋トラスツズマブ＋化学療法[注2)]（本剤群）を比較する第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。プラセボ又は本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブの投与が予定された投与から遅れた場合、前回投与日から6週間未満のときには維持投与量を投与し、6週間以上のときには改めて初回投与量を投与し、次回以降は維持投与量を3週間間隔で投与した。本剤及びトラスツズマブは1年間投与した。主要評価項目である乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）において、プラセボ群に比べて本剤群で有意な延長が認められた。リンパ節転移陽性及び陰性の部分集団におけるハザード比の推定値は、それぞれ0.77（95%信頼区間：0.62～0.96）及び1.13（95%信頼区間：0.68～1.86）であった[5)]。[5.2、7.3参照]

また、安全性については、本剤及びトラスツズマブが投与された2,364例（日本人147例を含む）において、副作用が1,538例（65.1%）に認められた。主な副作用は、下痢780例（33.0%）、発疹346例（14.6%）、疲労280例（11.8%）、悪心206例（8.7%）、筋骨格痛166例（7.0%）、爪の障害165例（7.0%）、好中球減少症157例（6.6%）、口内炎141例（6.0%）等であった。

注2）アントラサイクリン系薬剤を含む場合は、3週間を1サイクルとして、FEC療法（5-FU500～600mg/m^2、エピルビシン90～120mg/m^2[注3)]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、FAC療法（5-FU500～600mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）、EC療法（エピルビシン90～120mg/m^2[注3)]、シクロホスファミド500～600mg/m^2）又はAC療法（ドキソルビシン60mg/m^2、シクロホスファミド500～600mg/m^2）のいずれかを3～4サイクル投与した後、本剤（又はプラセボ）＋タキサン系薬剤（ドセタキセル75mg/m^2[注1)]又はパクリタキセル80mg/m^2[注4)]）＋トラスツズマブを逐次投与した。ドセタキセルは3週間を1サイクルとして3～4サイクル投与した。パクリタキセルは1週間間隔で12週間投与した[注4)]。アントラサイクリン系薬剤を含まない場合は、3週間を1サイクルとして、本剤（又はプラセボ）＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1)]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量（最大900mg/bodyまで[注5)]）を6サイクル同時併用投与した。

注3）国内において承認されている用量は100mg/m^{2}である。

注4）国内において承認されている用量は210mg/m^2（A法、少なくとも3週間休薬）又は100mg/m^2（B法、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬）である。

注5）国内において承認されている用量は300～400mg/m^{2}である。

APHINITY試験の有効性に関する成績

	本剤群	プラセボ群
IDFS[注6)]		
イベント発現例数（発現率）	171（7.1%）	210（8.7%）
3年IDFS［95% 信頼区間］	94.1%［93.1-95.0］	93.2%［92.2-94.3］
ハザード比［95% 信頼区間］	0.81［0.66-1.00］	
P値[注7)]	0.0446	

注6）乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含まない浸潤性疾患のない生存期間

注7）層別Log-rank検定（両側有意水準5%）

17.1.3 海外第II相試験（NEOSPHERE試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）417例を対象に、術前薬物療法としてトラスツズマブ＋ドセタキセル（T+D群）、本剤＋ト

ラスツズマブ＋ドセタキセル（本剤+T+D群）、本剤＋トラスツズマブ（本剤+T群）[注8]、本剤＋ドセタキセル（本剤+D群）[注8]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化4群比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。ドセタキセルは75mg/m^2[注1)]を3週間間隔で投与した。いずれの薬剤も3週間を1サイクルとして、術前薬物療法として4サイクル投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である病理学的完全奏効（pCR）率において、T+D群に比べて本剤+T+D群で有意に高かった。[7.3参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はT+D群で104/107例（97.2%）、本剤+T+D群で102/107例（95.3%）であった。主な副作用は、脱毛症（T+D群：65.4%、本剤+T+D群：63.6%、以下同順）、好中球減少症（62.6%、50.5%）、下痢（26.2%、43.0%）、悪心（31.8%、34.6%）、疲労（26.2%、18.7%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はT+D群で90/103例（87.4%）、本剤+T+D群で85/102例（83.3%）であった。主な副作用は、悪心（T+D群：42.7%、本剤+T+D群：45.1%、以下同順）、好中球減少症（39.8%、37.3%）等であった[6)]。

注8）本剤の承認された用法・用量は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与である。

NEOSPHERE試験の有効性に関する成績

	T+D群 n=107	本剤+T+D群 n=107	本剤+T群 n=107	本剤+D群 n=96
pCR [95% 信頼区間]	29.0% [20.6-38.5]	45.8% [36.1-55.7]	16.8% [10.3 -25.3]	24.0% [15.8-33.7]
P値[注9)]	-	0.0141（vs. T+D群）	0.0198（vs. T+D群）	0.0030（vs.本剤+T+D群）

注9）Cochran Mantel-Haenszel検定（Simes法による多重性調整P値を算出、有意水準を両側20%とした）

17.1.4 海外第II相試験（TRYPHAENA試験）

HER2陽性（IHC法3+又はIHC法2+かつFISH/CISH法陽性）の早期乳癌の術前患者（原発巣の腫瘍径が2cm超で遠隔転移を有しない患者）225例を対象に、術前薬物療法として本剤＋トラスツズマブ＋化学療法[注10)]を比較する第Ⅱ相非盲検無作為化3群（A群、B群、C群）比較試験を実施した。本剤は初回投与量840mg、2回目以降、維持投与量420mgを3週間間隔で、トラスツズマブは初回投与量8mg/kg（体重）、2回目以降、維持投与量6mg/kgを3週間間隔で投与した。トラスツズマブは術前薬物療法と術後薬物療法を合わせて1年間投与した。主要評価項目である術前薬物療法における忍容性に問題は認められなかった。副次評価項目であるpCR率は、A群が61.6%、B群が57.3%、C群が66.2%であった。[7.3参照]

また、安全性については、術前薬物療法期間の副作用はA群72/72例（100.0%）、B群71/75例（94.7%）、C群76/76例（100.0%）であった。主な副作用は、下痢（A群：61.1%、B群：57.3%、C群：67.1%、以下同順）、脱毛症（48.6%、52.0%、53.9%）、悪心（52.8%、52.0%、44.7%）、好中球減少症（51.4%、46.7%、48.7%）、嘔吐（40.3%、33.3%、38.2%）、疲労（33.3%、33.3%、38.2%）、貧血（18.1%、8.0%、35.5%）、血小板減少症（6.9%、1.3%、30.3%）等であった。術後薬物療法期間の副作用はA群30/68例（44.1%）、B群30/65例（46.2%）及びC群21/67例（31.3%）であった。主な副作用は、関節痛（A群：5.9%、B群：3.1%、C群：4.5%、以下同順）、下痢（7.4%、3.1%、4.5%）等であった[7)]。

注10）A群：3週間を1サイクルとして、本剤＋トラスツズマブ＋FEC療法（5-FU500mg/m^2、エピルビシン100mg/m^2、シクロホスファミド600mg/m^2）を3サイクル投与した後、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1)]を3サイクル投与した。

B群：3週間を1サイクルとして、FEC療法を3サイクル投与した後、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1)]を3サイクル投与した。

C群：3週間を1サイクルとして、本剤＋トラスツズマブ＋ドセタキセル75mg/m^2[注1)]＋カルボプラチンAUC 6mg・min/mL相当量を6サイクル投与した。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊17.1.5 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注11)]HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注12)]30例を対象に、本剤をトラスツズマブと併用で投与した。本剤は初回840mg、2回目以降420mg、トラスツズマブは初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[8)]。[5.7参照]

注11）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注12）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は、HER2のダイマー形成に必須な領域である細胞外領域のドメインⅡに特異的に結合し、リガンド刺激によるHER2/HER3のダイマー形成を阻害する。その結果として、リガンド刺激によるHER2のリン酸化、その下流に位置するPI3K-Akt及びMAPKの両キナーゼの活性化を阻害することで、細胞の増殖を抑制すると考えられる[9),10)]。

標的細胞としてKPL-4細胞、エフェクター細胞としてヒト末梢血単核球を用いた試験系では、本薬による抗体依存性細胞障害活性が認められた[11)]。

18.2 抗腫瘍効果

本薬はHER2を高発現するヒト乳癌由来BT474JB細胞株を皮下移植したマウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した[12)]。また、HER2を高発現するヒト乳癌由来KPL-4細胞株を同所移植したマウスにおいて、トラスツズマブとの併用で腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ペルツズマブ（遺伝子組換え）
（Pertuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1043}H_{1604}N_{272}O_{336}S_6$）
重鎖（$C_{2195}H_{3387}N_{583}O_{672}S_{16}$）
分子量：約148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

14mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相臨床試験JO17076）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.1）
2）反復投与時の薬物動態（国際共同第Ⅲ相臨床試験CLEOPATRA試験サブスタディ）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.2.2）
3）母集団薬物動態解析（2013年6月28日承認、申請資料概要2.7.2.3.1）
4）臨床成績CLEOPATRA試験（2013年6月28日承認、申請資料概要2.5.4.1.2.2）
5）臨床成績APHINITY試験
6）臨床成績NEOSPHERE試験
7）臨床成績TRYPHAENA試験
8）臨床成績TRIUMPH試験
9）Franklin MC, et al. Cancer Cell. 2004;5:317-28.
10）Agus DB, et al. Cancer Cell. 2002;2:127-37.
11）Scheuer W, et al. Cancer Res. 2009;69:9330-6.
12）薬理試験（HER2高発現ヒト乳癌株BT474JB移植モデルにおける抗腫瘍効果）（2013年6月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202411A

＊＊2024年11月改訂（第7版）
＊2024年4月改訂

貯　　法：2～8℃保存
＊有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]抗体チューブリン重合阻害剤複合体
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

カドサイラ®点滴静注用100mg
カドサイラ®点滴静注用160mg
KADCYLA® for Intravenous Infusion

	点滴静注用100mg	点滴静注用160mg
承認番号	22500AMX01816	22500AMX01817
販売開始	2014年4月	2014年4月

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）に対し過敏症（過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤なInfusion reactionを含む）の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
有効成分	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 106mg	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 171mg
添加剤	1バイアル中 精製白糖　318mg コハク酸　6.3mg 水酸化ナトリウム　2.4mg ポリソルベート20　1.1mg	1バイアル中 精製白糖　514mg コハク酸　10.1mg 水酸化ナトリウム　3.9mg ポリソルベート20　1.7mg

注1）本剤は注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ　エムタンシン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。

注2）本剤を構成するトラスツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色の塊	
浸透圧比	約0.7 （生理食塩液に対する比）	
注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	4.7～5.3	
浸透圧	157～261mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.2 本剤は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

5.3 本剤の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

5.4 術前薬物療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のpCRの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として1回3.6mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 初回投与時は90分かけて投与すること。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7.3 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6mg/kg
1段階減量	3.0mg/kg
2段階減量	2.4mg/kg
3段階減量	投与中止

〈HER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

7.3.1 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全		中止

7.3.2 AST、ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>3～5×ULN)	減量せず継続	※AST又はALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬：Grade 2以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>20×ULN)	中止	

7.3.3 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>1.5～3×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能	※AST又はALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>3～10×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>10×ULN)	中止	

7.3.4 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 3 (<50,000～25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.5 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

7.3.6 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
LVEF≥50%		継続
45%≤LVEF<50%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF<50%が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<45%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<45%が認められた場合は中止すること。
・症候性うっ血性心不全 ・Grade 3又は4の左室収縮機能不全(LVSD) ・Grade 3もしくは4の心不全、又はLVEF<45%を伴うGrade 2の心不全		中止

7.3.7 ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (>3～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.8 AST増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>3～5×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.9 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン>1.0～2.0×ULN	休薬：総ビリルビン≤1.0×ULNに回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン>2.0×ULN	中止

7.3.10 結節性再生性過形成（NRH）による中止基準

Grade	処置
全てのGrade	中止

7.3.11 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (<75,000～25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (<25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.12 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

7.3.13 間質性肺疾患による中止基準

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

7.3.14 放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3又は4	中止

GradeはNCI CTCAE（ver.4.0）に準じる。
ULN：正常値上限

8. 重要な基本的注意

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.2 肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン等）を行うこと。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、門脈圧亢進症の症状等について観察を十分に行い、発現が疑われる場合には肝生検等の実施を考慮すること。[11.1.5参照]

8.3 血小板減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血小板数を測定し、出血に関する症状の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.6参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。[13.参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 安静時呼吸困難等の症候性の肺疾患のある患者

肺臓炎があらわれることがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.1.4 血小板数減少のある患者

出血のおそれがある。[8.3、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

＊＊**9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2参照]

＊＊**9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するDM1の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するトラスツズマブを用いた動物実験において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験において、本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1は、主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆されているため、CYP3Aを強く阻害する薬剤と併用する際には注意すること。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。
放射線療法[11.1.1参照]	放射線肺臓炎があらわれるおそれがある。放射線肺臓炎が認められた場合には、適切な処置、または中止を検討すること。	放射線肺臓炎等の間質性肺疾患のリスクを増強させるおそれがある。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.3%）

呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の症状を伴う肺臓炎、間質性肺炎又は放射線肺臓炎があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 心障害（2.4%）

左室駆出率（LVEF）低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあり、重度の心障害に至った例も報告されている。[8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 過敏症（1.7%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.4 Infusion reaction（5.4%）

呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。これらの症状は、主に本剤の初期の投与時にあらわれやすい。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.5 肝機能障害（28.2%）、**肝不全**（頻度不明）

AST増加（23.2%）、ALT増加（18.5%）、血中ビリルビン増加（5.1%）等の肝機能障害があらわれることがある。肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されている。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、結節性再生性過形成が診断された場合には、投与を中止すること。[8.2参照]

11.1.6 血小板減少症（28.0%）

血小板減少症があらわれることがあり、頭蓋内出血等の重度の出血（0.2%）により死亡に至った例も報告されている。[8.3、9.1.4参照]

11.1.7 末梢神経障害（13.8%）

しびれ等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛（15.4%）、味覚異常	錯感覚、めまい、不眠症、嗜眠	うつ病、感覚鈍麻、傾眠、神経毒性、嗅覚錯誤、平衡障害、片頭痛
消化器	悪心（34.6%）、嘔吐（11.7%）、便秘（11.1%）、口内乾燥（10.7%）、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、歯肉出血、腹部膨満	腹部不快感、歯周病、胃食道逆流性疾患、消化管出血、胃炎、口腔内出血、鼓腸、痔核、消化器痛、口腔内痛、口唇乾燥
循環器		高血圧、動悸、ほてり	低血圧、頻脈
呼吸器	鼻出血（16.5%）	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、口腔咽頭痛	鼻閉、鼻乾燥
皮膚	発疹、爪の異常	そう痒症、皮膚乾燥、皮膚炎、脱毛症、皮下出血、紅斑	紫斑、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	関節痛（10.4%）、筋骨格痛	筋痙縮	筋力低下、筋骨格硬直
耳		回転性めまい	耳鳴
眼		流涙増加、視力障害（霧視、視力低下等）、眼乾燥、結膜炎	眼充血、眼そう痒症、眼痛、結膜出血、眼刺激
代謝	食欲減退（10.5%）、血中ALP増加	血中カリウム減少	脱水、血中アルブミン減少、高血糖、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加
生殖器			腟出血
血液	貧血、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少	
その他	倦怠感（34.4%）、疼痛（背部痛、四肢痛等）、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫等）、体重減少、鼻咽頭炎、粘膜の炎症、尿路感染、上気道感染、胸痛、鼻炎、挫傷	肺炎、注射部位反応、血腫、カンジダ症、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渇、インフルエンザ、胃腸炎、体重増加

13. 過量投与

海外臨床試験の本剤過量投与例において、死亡例が報告されている。過量投与にみられる主な症状は、血小板減少症であった。[8.4参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 日局注射用水（点滴静注用100mg：5mL、点滴静注用160mg：8mL）により溶解してトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）20mg/mLの濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.3 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫れ、壊死等の事象をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

＊＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1のラット骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた。[9.4.1、9.4.2参照]

16. 薬物動態

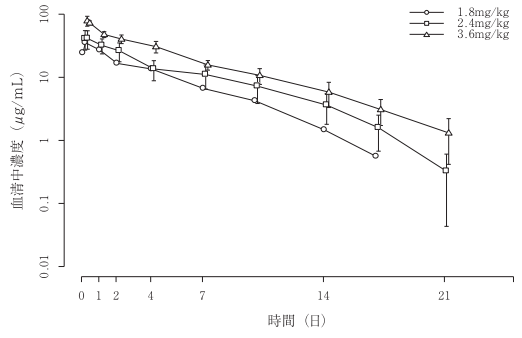
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者10例に本剤1.8、2.4又は3.6mg/kg[注1)]を90分（±10分）間点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{inf}はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及び$V_{d,ss}$は投与群間で同様の値の範囲内にあった。$t_{1/2}$は投与群間で大きく異ならなかった。以上のことから、血清中トラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態は検討した範囲内で線形性を示した[1)]。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者30例に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときの$V_{d,ss}$の平均値は54.9mL/kgであり、ほぼ血漿容量に相当した[2)]。

注1）承認された用法・用量は3.6mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシン濃度推移



平均値±標準偏差

単回投与時のトラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態パラメータ

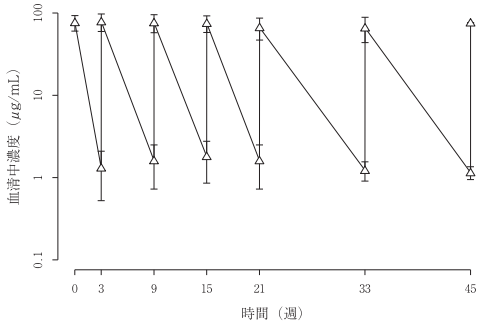
投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1.8 (n=1)	35.3	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (n=4)	43.4 ±15.2	204 ±70.5	2.88 ±0.317	13.4 ±6.34	67.6 ±20.3
3.6 (n=5)	82.0 ±10.0	346 ±41.1	3.74 ±1.15	10.6 ±1.26	59.1 ±6.62

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者32例に本剤3.6mg/kgを3週間間隔で90分間（±10分、忍容性が確認された場合、2回目以降30分間（±10分）に短縮可能）点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中トラスツズマブ　エムタンシンの蓄積はほとんど認められなかった[3)]。

反復投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシンのトラフ濃度及びピーク濃度



平均値±標準偏差（n=2～28）

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

本剤を構成するDM1をヒト血漿に20ng/mLの濃度で添加した際の血漿蛋白結合率は93.2%であった[4)]。

16.4 代謝

トラスツズマブ　エムタンシンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。血漿中代謝物として、DM1及びMCC-DM1[注2)]がトラスツズマブ　エムタンシンと比較して低い濃度で検出された。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときのサイクル1における血漿中DM1及び血漿中MCC-DM1はともに投与後30分にピーク値を示し、その値は各々3.79±0.950ng/mL（28例）、8.65±3.03ng/mL（28例）であった。Lys-MCC-DM1[注3)]はほとんど検出されなかった[3)]。ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験で、DM1は主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆された[5)]。[10.参照]

注2）MCC-DM1：DM1とMCCリンカーが結合した状態で遊離した代謝物

注3）Lys-MCC-DM1：リシン残基とともにMCC-DM1が遊離した代謝物

16.5 排泄

*In vitro*試験から、DM1はP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示唆された[6)]。またDM1を^{3}H標識したトラスツズマブ　エムタンシンをラットに単回静脈内投与したとき、DM1、Lys-MCC-DM1及びMCC-DM1を含む異化代謝物は主に糞中に排泄され（50%）、尿中への排泄は少なかった（8.2%）[7)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者での薬物動態

HER2陽性進行・再発乳癌のうち、肝機能障害患者18例［軽度（Child-Pugh分類A）：10例、中等度（Child-Pugh分類B）：8例］及び正常肝機能患者10例に本剤3.6mg/kgを3

週間間隔で点滴静注したとき、トラスツズマブ エムタンシンのAUCの平均値は、軽度及び中等度肝機能障害患者で、サイクル1では正常肝機能患者と比べそれぞれ38%及び67%低く、サイクル3では正常肝機能患者と同程度であった。また、DM1、MCC-DM1、Lys-MCC-DM1は、肝機能障害患者と正常肝機能患者とで同程度であり、いずれもトラスツズマブ エムタンシンと比べ低い濃度で検出された[8]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22997試験）

トラスツズマブ及び化学療法既治療のHER2陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった[3]。

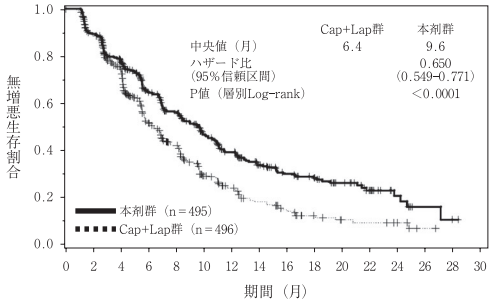
本剤が投与された73例において、副作用が67例（91.8%）に認められた。主な副作用は、倦怠感32例（43.8%）、鼻出血30例（41.1%）、悪心29例（39.7%）、発熱23例（31.5%）、食欲減退21例（28.8%）、血小板数減少20例（27.4%）、AST増加15例（20.5%）等であった。

17.1.2 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（TDM4370g試験［EMILIA試験］）

タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療のHER2陽性進行・再発乳癌を対象に、カペシタビン＋ラパチニブ（Cap+Lap）の併用療法を対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で490例に投与した（有効性評価例は495例）。主要評価項目である独立判定委員会評価による無増悪生存期間の最終解析及び全生存期間の中間解析（目標イベント数である632イベントのうち、331イベントが発生した時点）について、Cap+Lap群に対する本剤群の有意な延長が認められた[9]。

本剤が投与された490例において、副作用が427例（87.1%）に認められた。主な副作用は、倦怠感201例（41.0%）、悪心165例（33.7%）、血小板数減少145例（29.6%）、AST増加100例（20.4%）、ALT増加79例（16.1%）等であった。

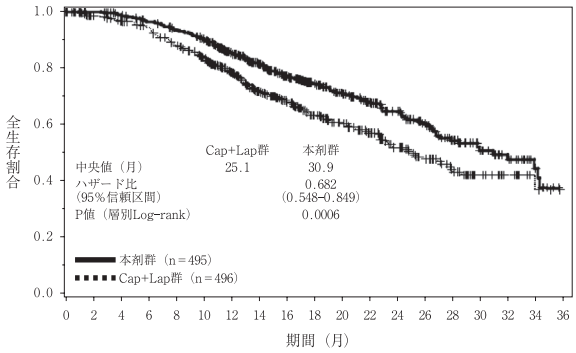
TDM4370g試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0
Cap+Lap群	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0

TDM4370g試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5
Cap+Lap群	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4

17.1.3 HER2陽性乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO27938試験［KATHERINE試験］）

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に病理学的完全奏効（pCR）[注1)]が認められなかったHER2陽性の乳癌の術後患者を対象に、トラスツズマブを対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で740例に投与した[注2)]（有効性評価例は743例）。投与回数は最大14回とされ、本剤群において、有害事象により本剤の投与を中止した場合は、トラスツズマブに切り替えて合計14回まで継続することが可能とされていた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）[注3)]の1回目の中間解析（256IDFSイベントが発生した時点）において、トラスツズマブ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.39，0.64]、P<0.0001（非層別log-rank検定）、有意水準（両側）0.0120）。

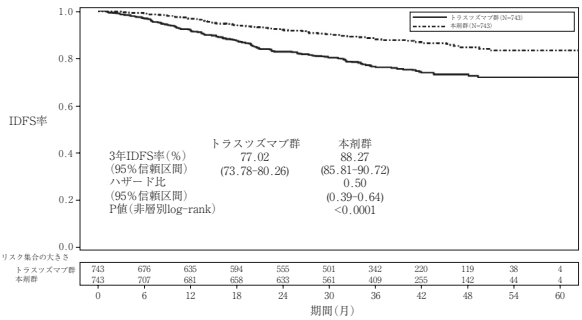
本剤が投与された740例において、副作用が641例（86.6%）に認められた。主な副作用は、疲労268例（36.2%）、悪心255例（34.5%）、血小板数減少199例（26.9%）、AST増加186例（25.1%）、ALT増加154例（20.8%）等であった[10]。

注1）術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に浸潤癌が認められないことと定義された。

注2）患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが可能とされた。本剤群の623/740例（84.2%）で放射線療法、525/740例（70.9%）で内分泌療法がそれぞれ併用されていた。

注3）ランダム化された日から、①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌又は⑤あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

BO27938試験のIDFSのKaplan-Meier曲線



18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有するDM1を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である[11]。

本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2及びFcγ受容体との結合活性を示し[12)-14)]、HER2細胞外ドメインの遊離（シェディング）抑制、PI3K/AKT経路のシグナル伝達阻害及び抗体依存性細胞傷害活性を示す[12),14),15)]。また、本剤は、HER2に結合して細胞内に取り込まれた後、DM1含有代謝物を遊離し[16]、G2/M期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する[11),15)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*において、トラスツズマブに感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（SK-BR-3、BT-474）に対し、トラスツズマブよりも強い増殖抑制作用を示した[12),15)]。また、トラスツズマブに非感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（KPL-4、HCC1954、BT-474EEI）に対して増殖抑制作用を示した[15)]。さらに、HER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（BT-474EEI、KPL-4）を同所移植したマウスにおいて、増殖抑制作用を示した[11)]。

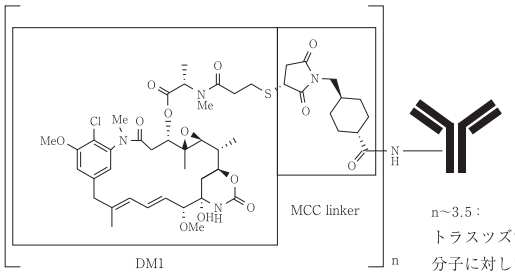
19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
（Trastuzumab Emtansine（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：エムタンシン：$C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：
軽鎖（$C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$）

分子量：エムタンシン：958.53
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：約148,000
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）：約151,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖タンパク質であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）の、平均3.5個の主にリシン残基のεアミノ基に、エムタンシン（4-（{3-[（3-{[（1*S*）-2-{[（1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*）-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]ヘキサコサ-10,12,14（26）,16,18-ペンタエン-6-イル]オキシ}-1-メチル-2-オキソエチル]メチルアミノ}-3-オキソプロピル）スルファニル]-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル}メチル）シクロヘキシルカルボニル基）が結合した抗体薬物複合体



n～3.5：
トラスツズマブ 1分子に対して平均約3.5分子のDM1が結合している。

22．包装

〈カドサイラ点滴静注用100mg〉
1バイアル

〈カドサイラ点滴静注用160mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Yamamoto H，et al．Jpn J Clin Oncol．2015;45:12-8．
2）国内第 II 相臨床試験（JO22997試験）における薬物動態（2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）社内資料：国内第II相臨床試験（JO22997試験）
4）DM1の血漿蛋白結合試験（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
5）DM1の代謝関与酵素（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.5.1）
6）薬物トランスポーター（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.7.2）
7）ラットにおける T-DM1投与後の尿糞中排泄（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.6）
8）Li C，et al．Clin Pharmacokinet．2017;56:1069-80．
9）Verma S，et al.：N Engl J Med．2012;367:1783-91．
10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938試験）
11）Lewis Phillips GD，et al．Cancer Res．2008;68:9280-90．
12）Junttila TT，et al．Breast Cancer Res Treat．2011;128:347-56．
13）薬理試験〈HER2結合活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1）
14）薬理試験〈Fcγ受容体、C1q結合性及び抗体依存性細胞傷害活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.2）
15）薬理試験〈腫瘍増殖抑制活性及び作用機序（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.3）
16）Erickson HK，et al．Mol Cancer Ther．2012;11:1133-42．

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202411A

2020年10月改訂（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22100AMX00647000
販売開始	2009年6月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ラパチニブトシル酸塩水和物錠

タイケルブ®錠250mg

Tykerb® Tablets 250mg

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1参照]

1.3 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

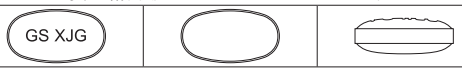
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タイケルブ錠250mg
有効成分	1錠中ラパチニブトシル酸塩水和物405mg（ラパチニブとして250mg）
添加剤	結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タイケルブ錠250mg
性状	黄色楕円形のフィルムコーティング錠
外形	
識別コード	GS XJG
大きさ（約）	長径：19.1mm 短径：10.5mm 厚さ：6.5mm 質量：0.927g

4. 効能又は効果

HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1「17.臨床成績」の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2過剰発現が確認された患者に投与すること。

5.3 カペシタビンと併用する場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。

5.4 アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。

5.5 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

・カペシタビンとの併用：1250mg

・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 カペシタビンと併用する場合には、「17.臨床成績」の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。

7.2 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.3 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。[16.2.1参照]

7.4 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。

7.5 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

海外臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準
駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準（※A）

有害事象	発現回数	処置		
無症候性の駆出率低下[注1)]	1回目	投与継続（1～2週後に再検）	回復：投与継続	
			持続：休薬（3週以内に再検）	回復：カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
				持続：中止
	2回目（減量前）	1回目に準じる		
	2回目（減量後）	中止		
症候性の駆出率低下（Grade 3、4）	－	中止		
間質性肺炎（Grade 3、4）	－	中止		

注1）LVEFがベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

®登録商標

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準（※B）

有害事象		処置
総ビリルビン	ALT	
>2.0×ULN（直接ビリルビン>35%[注2]）	>3.0×ULN	中止
上記以外	>8.0×ULN	休薬（2週後に再検）
	>5.0×ULN[注3]（無症候性にて2週間継続）	有効性が得られている場合、カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
	>3.0×ULN（症候性[注4]）	
	>3.0×ULN（無症候性）	継続（1週間ごとに再検） ALT>3.0×ULNが4週間継続した場合は中止
−	≦3.0×ULN	継続

注2）測定していない場合は>35%とみなす
注3）ALT>5.0×ULN発現時点で3日以内に再検し、その後1週間毎に検査
注4）肝炎又は過敏症の徴候・症状（疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛みあるいは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加）のいずれかの発現もしくは増悪

好中球数、血小板数、ヘモグロビン、クレアチニン及びクレアチニンクリアランス検査値異常による休薬、減量及び中止基準（※C）

有害事象	処置
500/mm³≦Neu<1000/mm³ 25000/mm³≦Pt<75000/mm³ 6.5g/dL≦Hb<9.0g/dL[注5] 1.5mg/dL<Cre≦6×ULN CCr<40mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず再開 2〜3回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開
Neu<500/mm³ Pt<25000/mm³ Hb<6.5g/dL[注5] Cre>6×ULN	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注5）輸血時は輸血後の数値

上記※A〜※C以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2	1〜2回目：減量せず継続 3回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続 4回目：カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続
Grade 3	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、発現回数にかかわらず、減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

GradeはNCI CTCAE[1]（ver3.0）による。
ULN：施設基準値上限
カペシタビンの用量調節基準については17.1.2参照

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、ALP及びビリルビン等）を行うこと。[1.2、11.1.1、11.2、15.1参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.3、9.1.1、11.1.2参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.3参照]

8.4 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。ラパチニブは主として肝臓で代謝されるので、AUCが増加するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットで生後21日までに出生児生存率の低値（60mg/kg/日以上）、母動物毒性及び軽度な胎児異常（骨化促進）（120mg/kg/日）が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異（60mg/kg/日以上）、流産（120mg/kg/日）が認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）でラパチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3Aにより代謝される。また、P-糖蛋白質及びBCRPの基質である。更に*in vitro*において本剤のCYP3A4、CYP2C8、P-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1に対する阻害作用が示されている。[16.3、16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤のAUCが約3.6倍に増加し、半減期が1.7倍に延長したとの報告がある[2]。 CYP阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ（ジュース）	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤のAUCが約72%減少したとの報告がある[2]。 CYP誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム（経口剤：国内未発売）等	ミダゾラムのAUCが経口投与では約45%及び静脈内投与では約14%増加したとの報告がある[3]。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用が示されている。経口投与製剤では本剤が消化管でのCYP3A4による代謝を阻害すると考えられる。
治療域が狭くCYP3A4又はCYP2C8で代謝される薬剤 ビノレルビン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パクリタキセル	本剤のAUCが約21%、パクリタキセルのAUCが約23%増加したとの報告がある[4]。また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度が増加した[5]。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。また、パクリタキセルはP-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 ベラパミル イトラコナゾール キニジン シクロスポリン エリスロマイシン 等 P-糖蛋白質を誘導する薬剤等 リファンピシン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤はP-糖蛋白質の基質であることが示されている。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンのAUCが約80%増加したとの報告がある[6]。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。
パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩のAUC及びCmaxは、それぞれ約59%及び51%増加した[7]。	本剤はCYP3A4、P-糖蛋白質及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。
イリノテカン	FOLFIRIレジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCが約41%増加したとの報告がある[8]。	機序は不明である。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUCが約15%減少したとの報告がある[9]。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（8%[注1)]）

AST、ALT、γ-GTP、ALP及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、8.1、15.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0%[注1)]）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、9.1.1参照]

11.1.3 心障害

左室駆出率低下があらわれ（3%[注1)]）、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

11.1.4 下痢（56%[注1)]）

下痢があらわれ、脱水症状をきたすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には早期に止瀉剤などによる治療を考慮すること。重度の下痢が認められた場合には、電解質又は輸液投与及び本剤の投与中止や休薬を行うなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 QT間隔延長（0%[注1)]）

[8.4、9.1.3参照]

11.1.6 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0%[注1)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0%[注1)]）、多形紅斑（0.2%[注1)]）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

注1）カペシタビン又はレトロゾールとの併用による海外臨床試験でみられたNCI CTCAE[1)]Grade 1以上の発現頻度

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢[注2)]、悪心、嘔吐	口内炎、消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、便秘、口腔内潰瘍形成、胃食道逆流性疾患、腹部膨満（鼓腸を含む）、放屁	嚥下障害、痔核、口唇のひび割れ、口唇乾燥、歯肉炎、舌痛、胃炎、口唇水疱、歯肉痛、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇潰瘍、消化器痛、大腸炎、レッチング、胃腸炎、口腔咽頭痛	消化管潰瘍、胃不快感、胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯感覚、口唇びらん、歯肉出血、心窩部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害[注3)]	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪の障害、皮膚乾燥	そう痒症、脱毛症、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂（ひび・あかぎれを含む）、紅斑、爪破損、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、爪毒性、皮膚炎	爪甲離床症、斑状皮疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、皮膚疼痛、痂皮、紅斑性皮疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髪成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚	脂漏性皮膚炎、湿疹、皮膚反応、接触性皮膚炎、嵌入爪、丘疹、紅色汗疹、爪痛、皮脂欠乏性湿疹
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治癒不良、顔面浮腫、壊死、不快感	けん怠感、胸部不快感、胸痛、口渇、熱感、冷感
神経系障害	-	頭痛、味覚異常、嗜眠、錯感覚、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、知覚過敏、血管迷走神経性失神、神経毒性、嗅覚錯誤、神経痛	傾眠、体位性めまい
代謝及び栄養障害	-	食欲減退（食欲不振を含む）、低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、ラクトース不耐性、低蛋白血症	高血糖、高カリウム血症（血中カリウム増加を含む）、高尿酸血症（血中尿酸増加を含む）、低アルブミン血症（血中アルブミン減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）、低クロール血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感	筋骨格痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息	咽喉頭疼痛、発声障害、鼻閉
感染症及び寄生虫症	-	爪囲炎、限局性感染、爪感染、上気道感染、口腔カンジダ症	真菌感染、鼻炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、鼻咽頭炎、膀胱炎、インフルエンザ様疾患、感染、耳感染、大腸菌性敗血症	咽頭炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪白癬、肺感染、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	－	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチン異常	リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、好塩基球数増加、好酸球百分率増加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、リンパ球数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加、好酸球数増加、単球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害[注4]	－	眼乾燥、結膜炎、流涙増加	視覚障害、霧視、眼刺激、角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫	眼の異常感、眼そう痒症、角膜びらん、眼部不快感、羞明、霰粒腫
血液及びリンパ系障害	－	好中球減少症（好中球数減少を含む）、白血球減少症（白血球数減少を含む）、貧血	血小板減少症（血小板数減少を含む）、白血球増加症、血液毒性、好中球増加症	－
精神障害	－	不眠症	うつ病、抑うつ気分、気分変動	－
肝胆道系障害	－	高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）	肝毒性、胆嚢炎	－
生殖系及び乳房障害	－	－	膣分泌物、膣の炎症、膣出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症	－
血管障害	－	ほてり	蒼白、低血圧	潮紅
心臓障害	－	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮	洞性頻脈
その他	－	皮膚裂傷、回転性めまい	排尿困難、皮膚の新生物、急性骨髄性白血病	血尿（尿中血陽性を含む）、蛋白尿（尿蛋白を含む、過敏症

注2）下痢は、下痢、排便回数増加を含む。
注3）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。
注4）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験での本剤単独投与群において、HLA遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02：01又はDRB1*07：01の保有者での重篤な肝機能障害（ALTが＞5.0×ULN）の発現頻度は7.7%（それぞれ19/247例及び19/247例）であり、非保有者での発現頻度は0.5%（それぞれ4/855例及び4/857例）であったとの報告がある[10]。

なお、これらのHLA遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね15～30%であるが、日本人では2%未満との報告がある[11]。［8.1、11.1.1参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた104週間の経口投与によるがん原性試験では、雌で腎梗塞（AUCはヒトの約6倍）及び腎乳頭壊死（AUCはヒトの約8倍）がみられたが、これらの所見のヒトへの外挿性は不明である。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

本剤を日本人固形癌患者に21日間反復経口投与したときのラパチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラパチニブの血漿中濃度はばらつきが大きかった。ラパチニブの最高血漿中濃度は投与約4時間後にみられ、血漿中半減期は約24時間であった[12]。

表-1　21日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	Cmax[注1] （ng/mL）	Tmax[注2] （h）	$AUC_{0\text{-}24}$[注1] （ng・h/mL）	$t_{1/2}$[注1] （h）
900mg（n=6）	1895（1319,2721）	3.99（3.00-5.97）	29272（21618,39638）	21.05（13.08,33.89）
1200mg（n=6）	1715（965,3048）	3.59（3.00-7.93）	25680（13728,48038）	19.41（14.09,26.72）
1600mg（n=6）	3111（1937,4996）	5.05（0.93-8.02）	51099（28674,91062）	26.93（16.38,44.28）
1800mg（n=5）	2333（927,5870）	3.92（2.98-7.32）	39451（14909,104391）	28.46（11.49,70.46）

注1）幾何平均値（95%信頼区間）
注2）中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

癌患者にラパチニブ1500mgを単回経口投与したとき、低脂肪食（5%脂肪［500kcal］）及び高脂肪食（50%脂肪［1000kcal］）とともに投与するとラパチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）は、空腹時と比べそれぞれ約2.7及び4.3倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ約2.4及び3.0倍に増加した[13]（外国人のデータ）。［7.3参照］

16.3 分布

ラパチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%を超えていた[14]。

*In vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質（ABCB1）及びBCRP（ABCG2）の基質であることが示された。また、*in vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1を臨床血漿中濃度付近で阻害した[15]。

ラットに^{14}C-ラパチニブ10mg/kgを単回経口投与したときには、中枢神経系への移行が認められた[15]。［10.参照］

16.4 代謝

ラパチニブは主にCYP3A4及びCYP3A5で、一部CYP2C19及びCYP2C8で代謝された[16]。代謝物として多くの種類の酸化体が血漿及び糞中に検出されたが、いずれの代謝物も血漿中では未変化体濃度の10%未満、糞中では投与量の14%以下であった。また、*in vitro*試験において、CYP3A4活性（Ki値：0.6～2.3μg/mL）及びCYP2C8活性（Ki値：0.3μg/mL）を阻害した[17]。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-ラパチニブ250mgを単回経口投与したとき、投与されたラパチニブの大部分は糞中に排泄され（投与後168時間までに放射活性の約92%）、尿中排泄率は2%未満であった。糞中へのラパチニブ未変化体の排泄率は投与量の約27%であった[18]（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ラパチニブの薬物動態に及ぼす腎障害の影響及び腎透析の影響は検討されていない。

16.6.2 肝機能障害患者

肝障害患者にラパチニブ100mg[注]を単回経口投与したとき、健康成人に比し、ラパチニブの全身曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）は、

中等度障害患者において56%、重度障害患者において85%増加し、重度障害患者における消失半減期は55%延長した[19]（外国人のデータ）。[9.3参照]

注）本剤の承認された用法及び用量は、［通常、成人にはラパチニブとして、カペシタビンとの併用時には1250mg、アロマターゼ阻害剤との併用時には1500mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。］である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カペシタビン

癌患者にラパチニブ1250mgとカペシタビン2000mg/m^{2}を併用投与したときの血漿中ラパチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ1.20及び1.34倍に増加した。血漿中カペシタビンのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.96及び0.72倍であった[20]。

16.7.2 レトロゾール

癌患者にラパチニブ1500mgとレトロゾール2.5mgを併用投与したときの血漿中ラパチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.84及び0.78倍であった。血漿中レトロゾールのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.94及び0.90倍であった[21]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌（n=51）を対象として、本剤とカペシタビン併用療法による非盲検非対照試験を実施した。ラパチニブは1日1回1250mgを朝食の前後1時間以内を避けて連日経口投与し、カペシタビンは1000mg/m^{2}を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンにより投与した。その結果、RECIST判定による抗腫瘍効果は、PRが12例、24週以上持続するSDが18例であり、主要評価項目である臨床効果（CR、PR及び24週間以上持続するSDの割合）は58.8%（95%信頼区間：44.2～72.4）であった[22]。（試験終了時）

副作用発現頻度は100%（51/51例）であった。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群76%（39/51例）、下痢65%（33/51例）、口内炎41%（21/51例）であった。（試験終了時）

17.1.2 外国第Ⅲ相臨床試験

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、カペシタビン単独療法を対照群（n=161）とし、本剤とカペシタビン併用療法（n=160）による無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。本剤とカペシタビン併用療法では、ラパチニブ1250mgを朝食の前後1時間を避けて連日経口投与し、カペシタビン1000mg/m^{2}を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンで併用した。カペシタビンの休薬・減量及び中止は下表を基準とし、1段階減量する際は750mg/m^{2}を1日2回（25%減量）、2段階減量する際は500mg/m^{2}を1日2回（50%減量）とする用量が用いられた[23]。カペシタビン単独療法は、カペシタビン1250mg/m^{2}を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンであった。本剤とカペシタビン併用療法はカペシタビン単独療法に比べ、無増悪期間（Time to progression：TTP）を有意に延長させた。中央値は本剤とカペシタビン併用療法で36.9週間、カペシタビン単独療法で19.7週間であった。ハザード比は、カペシタビン単独療法に対して0.51（95%信頼区間：0.35～0.74、Log-rank検定p=0.00032）であった[24]。（2005年11月時点の中間解析結果）

副作用発現頻度は本剤とカペシタビン併用療法群で89%（187/210例）であった。主な副作用は、下痢64%（135/210例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群57%（120/210例）、悪心42%（88/210例）であった。（試験終了時）

有害事象発現時のカペシタビン休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止
Grade 2、3 500/mm^3≦Neu＜1000/mm^3 25000/mm^3≦Pt＜75000/mm^3 6.5g/dL≦Hb＜9.0g/dL[注1)] 1.5mg/dL＜Cre≦6×ULN CCr＜40mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：1段階減量して再開 2回目：2段階減量して再開 3回目：中止
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

注1）輸血時は輸血後の数値
GradeはNCI CTCAE[1]（ver3.0）による。
ULN：施設基準値上限

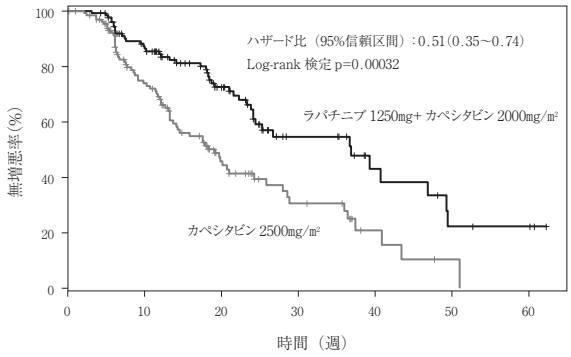


図-1　TTPのカプランマイヤー曲線（外国臨床試験）

17.1.3 外国第Ⅲ相臨床試験

海外において、進行性又は転移性病変に対して未治療のホルモン受容体陽性かつ閉経後のHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、レトロゾール単独療法を対照群（n=108）とし、本剤とレトロゾール併用療法（n=111）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤とレトロゾール併用療法では、ラパチニブ1500mgを朝食の前後1時間を避けて連日経口投与し、レトロゾール2.5mgと併用した。その結果、本剤とレトロゾール併用療法はレトロゾール単独療法に比べ、無増悪生存期間（Progression Free Survival：PFS）を有意に延長させた。中央値は、本剤とレトロゾール併用療法で8.2ヵ月、レトロゾール単独療法で3.0ヵ月であった。ハザード比は、レトロゾール単独療法に対して0.71（95%信頼区間：0.53～0.96、Log-rank検定p=0.019）であった[25,26]。

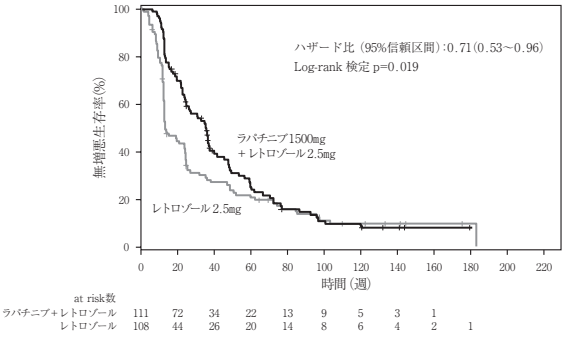


図-2　PFSのカプランマイヤー曲線（外国臨床試験）

全生存期間に関するpost-hoc解析の結果（2013年8月時点）、レトロゾール単独療法に対する本剤とレトロゾール併用療法のハザード比は0.97（95%信頼区間：0.7～1.3、Log-rank検定p=0.842）であった。

副作用発現頻度は本剤とレトロゾール併用療法で84%（548/654例）であった。主な副作用は、下痢53%（348/654例）、発疹33%（214/654例）、悪心20%（129/654例）であった。（2008年6月中間解析時）

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形がん患者（n＝37）にラパチニブ2000mg[注)]を12時間ごとに3回経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値（90%信頼区間）は8.75（4.08、13.42）msecであった[27]（外国人のデータ）。

注）本剤の承認最大用量は、カペシタビンとの併用時は1250mg、アロマターゼ阻害剤との併用時は1500mgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

EGFR及びHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害することにより、その結果としてアポトーシスを誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する[28]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験において、HER2過剰発現細胞（BT474ヒト乳管癌及びN87ヒト胃癌）及びEGFR過剰発現細胞（HN5ヒト頭頸部扁平上皮癌）の増殖を抑制する[28]。また、5-FUとの併用により、MDA-MB-468ヒト乳癌、A549ヒト肺癌、NCI-H1299ヒト肺癌及びColo205ヒト結腸癌細胞の増殖を相加的に抑制する[29]。

18.2.2 BT474ヒト乳管癌又はHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、それぞれHER2又はEGFRチロシン自己リン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制する[28]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ラパチニブトシル酸塩水和物（Lapatinib Tosilate Hydrate）

化学名

N-｛3-Chloro-4-［(3-fluorobenzyl) oxy］phenyl｝-6-［5-（｛［2-（methylsulfonyl）ethyl］amino｝methyl）furan-2-yl］quinazolin-4-amine bis（4-methylbenzenesulfonate）monohydrate

分子式

$C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

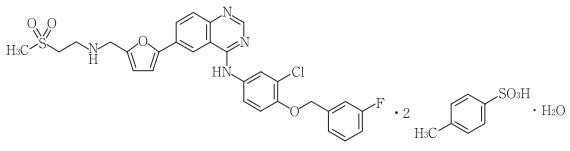
分子量

943.48

性状

黄色の粉末である。

化学構造式



分配係数（log P）

6.0（1-オクタノール/水）

22．包装

100錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×10］

23．主要文献

1）Common Terminology Criteria for Adverse Events（National Cancer Institute，https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm）
2）Smith，D．A．et al．：Br．J．Clin．Pharmacol．2009;67（4）:421-426 ［20152946］
3）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10015）［20155880］
4）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10009）［20155881］
5）社内資料：海外臨床試験（EGF30001）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.3） ［20155907］
6）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF110557）［20155882］
7）de Jonge，M．J．A．et al．：Invest．New Drugs．2013;31（3）:751-759 ［20155115］
8）Midgley，R．S．et al．：Ann．Oncol．2007;18（12）:2025-2029 ［20152914］
9）社内資料：海外臨床試験（EGF109275） ［20155883］
10）社内資料：海外臨床試験（EGF105485）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.4） ［20155902］
11）The Allele Frequency（http://allelefrequencies.net/）
12）社内資料：国内臨床試験（EGF10020）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.3.1） ［20155884］
13）Koch，K．M．et al．：J.Clin．Oncol．2009;27（8）1191-1196 ［20152930］
14）社内資料：分布に関する試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.3.3） ［20155885］
15）Polli，J．W．et al．：Drug Metab．Dispos．2008;36（4）:695-701 ［20152934］
16）社内資料：代謝に関する試験（1）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.2.1） ［20155886］
17）社内資料：代謝に関する試験（2）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.4.3） ［20155887］
18）Castellino，S．et al．：Drug Metab．Dispos．2012;40（1）:139-150 ［20160032］
19）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10014）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.5.2） ［20155888］
20）Chu，Q．S．C．et al．：J.Clin．Oncol．2007;25（24）:3753-3758 ［20152754］
21）Chu，Q．S．C．et al．：Clin．Cancer Res．2008;14（14）:4484-4490 ［20152865］
22）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749）［20155906］
23）タイケルブ錠250mg適正使用ガイド
24）社内資料：海外臨床試験（EGF100151）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3.1.1） ［20155903］
25）Johnston，S．et al．：J．Clin．Oncol．2009;27（33）:5538-5546 ［20153316］
26）社内資料：海外臨床試験（EGF30008） ［20155904］
27）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF114271）［20170446］
28）Rusnak，D．W．et al．：Mol．Cancer Ther．2001;1（2）:85-94 ［20152843］
29）社内資料：薬効薬理試験（2009年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1.14） ［20155891］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1
NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

(04)

7419149　Z00000

目次

1.　添付文書（案）.....3
2.　添付文書（案）の設定根拠.....13
2.1　効能・効果の設定根拠.....13
2.1.1　申請する効能又は効果（案）.....13
2.1.2　設定根拠.....13
2.2　用法・用量の設定根拠.....14
2.2.1　申請する用法及び用量（案）.....14
2.2.2　設定根拠.....15
2.3　使用上の注意の設定根拠.....15

表一覧

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）.....16

1.　添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること

＊＊202X年X月改訂（第XX版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年 8 月改訂（第12版、効能変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年 5 月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2)]107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

＊＊4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○ HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

5.1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

＊5.4 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊5.5 HER2低発現及び超低発現の定義について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.4 参照]

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.6 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5 参照]

5.7 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.8 HER2低発現の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.5 参照]

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.9 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]

5.10 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

®登録商標

5.12 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.13 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照]

5.14 トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.15 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.16 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

**5.17 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8-17.1.11 参照]

**5.18 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.19 HER2陽性の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.8-17.1.11 参照]

**6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

胃癌の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

胃癌以外の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率(LVEF)低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

副作用	程度[注)]	処置
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(11.3%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(56.3%)

好中球数減少(37.3%)、貧血(29.4%)、白血球数減少(23.7%)、血小板数減少(21.6%)、リンパ球数減少(9.9%)、発熱性好中球減少症(1.0%)、汎血球減少症(0.1%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.3%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
**皮膚	脱毛症(36.1%)		発疹、そう痒症、皮膚色素過剰
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
**消化器	悪心(67.8%)、嘔吐(31.7%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全
**その他	疲労(47.9%)	食欲減退	体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、霧視、脱水、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

*14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。溶解後やむを得ず保存する場合は、2～8℃で24時間以内とすること。

*14.1.3 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。

*14.1.4 室温での溶解、希釈及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1)]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1)]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

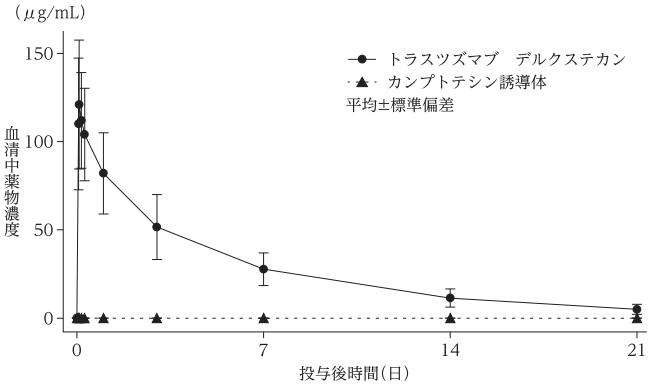
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3)]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a)] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
–：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4)]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	－	－

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11)、12)](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が98.9%(182/184例)に認められた。主な副作用は、悪心76.1%(140/184例)、脱毛症46.2%(85/184例)、疲労44.0%(81/184例)、嘔吐42.4%(78/184例)、好中球数減少29.9%(55/184例)、食欲減退28.3%(52/184例)、貧血及び下痢各21.7%(40/184例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は23.3%(7/30例)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。
注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

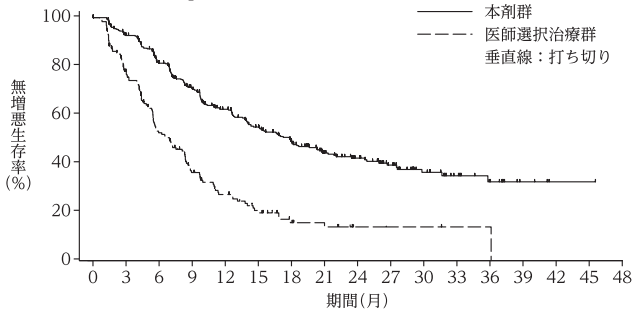
17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：$P=0.0021$、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が97.5%(394/404例)に認められた。主な副作用は、悪心68.6%(277/404例)、疲労51.7%(209/404例)、脱毛症35.1%(142/404例)、好中球数減少33.2%(134/404例)、嘔吐32.4%(131/404例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は13.3%(6/45例)に認められた。

注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

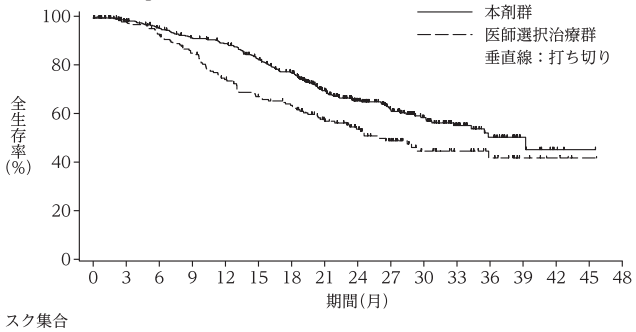
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

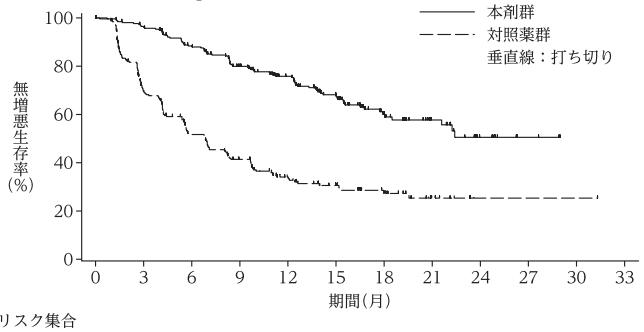
トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4]HER2陽性[注5]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が98.1%(252/257例)に認められた。主な副作用は、悪心72.8%(187/257例)、疲労44.7%(115/257例)、嘔吐44.0%(113/257例)、好中球数減少42.8%(110/257例)、脱毛症36.2%(93/257例)、貧血30.4%(78/257例)、白血球数減少30.0%(77/257例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は22.2%(8/36例)に認められた。

注4)次のいずれかの患者を対象とした。
- 手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
- トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast06)

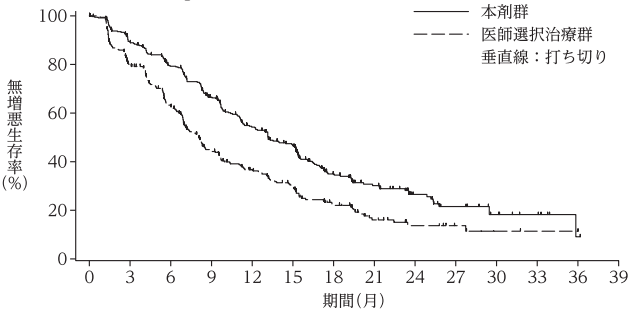
内分泌療法歴があり化学療法歴のない[注6]ホルモン受容体陽性かつHER2低発現[注7]又は超低発現[注8]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目であるHER2低発現集団713例(本剤群359例、医師選択治療群354例)における独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で13.2[11.4～15.2]ヵ月、医師選択治療群で8.1[7.0～9.0]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.62[0.52～0.75]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、HER2超低発現集団152例(本剤群76例、医師選択治療群76例)における無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤群で13.2[9.8～17.3]ヵ月、医師選択治療群で8.3[5.8～15.2]ヵ月であり、医師選択治療群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は0.78[0.50～1.21]であった。本剤群434例(日本人35例を含む)において、副作用が96.1%(417/434例)に認められた。主な副作用は、悪心65.9%(286/434例)、疲労46.8%(203/434例)、脱毛症45.4%(197/434例)、好中球数減少37.6%(163/434例)、トランスアミナーゼ上昇29.5%(128/434例)、貧血28.1%(122/434例)、嘔吐27.2%(118/434例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は20.0%(7/35例)に認められた。[5.3、5.5 参照]

注6)以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
- 手術不能又は再発乳癌に対して2つ以上の内分泌療法が施行された後に疾患進行が認められた患者(術後内分泌療法開始後24ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該術後内分泌療法を内分泌療法歴の1つとみなすこととされた)
- 手術不能又は再発乳癌に対して内分泌療法とCDK4/6阻害剤との併用療法による治療開始後6ヵ月以内に疾患進行が認められ、かつ細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療が適切と判断された患者

注7)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

注8)IHC法0のうち、腫瘍細胞の10%以下にかすかな又はかろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる患者が組み入れられた。

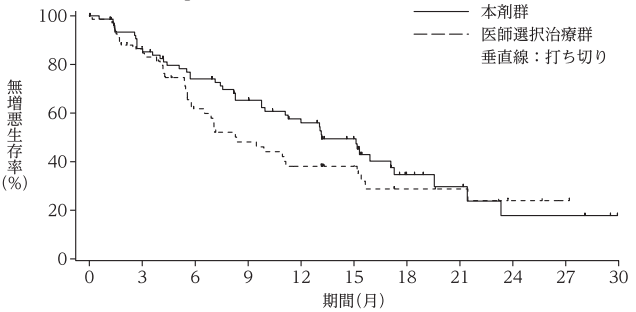
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(HER2低発現集団)



リスク集合

本剤群	359	310	265	213	163	131	72	49	28	17	10	6	1	0
医師選択治療群	354	254	192	118	85	65	37	19	10	6	2	1	1	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(HER2超低発現集団)



リスク集合

本剤群	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0
医師選択治療群	76	52	32	24	18	14	7	6	3	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast04)

化学療法歴のある[注9]HER2低発現[注10]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[17]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容体陰性63例を含む)での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群9.9[9.0～11.3]ヵ月、医師選択治療群5.1[4.2～6.8]ヵ月、ハザード比[95%

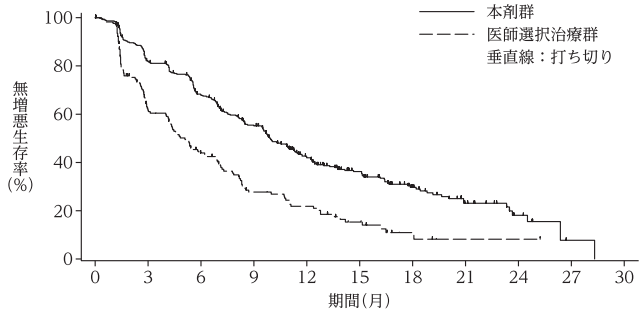
信頼区間]：0.50[0.40～0.63]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(ホルモン受容体陽性集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.48～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0028、有意水準[両側]=0.00748、全体集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.49～0.84]、層別ログランク検定：P=0.0010、有意水準[両側]=0.00748)。

本剤群371例(日本人56例を含む)において、副作用が96.2%(357/371例)に認められた。主な副作用は、悪心73.0%(271/371例)、疲労47.7%(177/371例)、脱毛症37.7%(140/371例)、嘔吐34.0%(126/371例)、貧血及び好中球数減少各33.2%(123/371例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は26.8%(15/56例)に認められた。[5.6、5.8 参照]

注9)手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた(術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす)。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

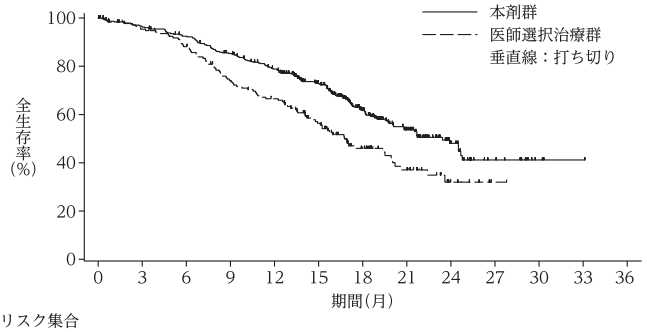
注10)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合											
本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合													
本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Lung02)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[18]。被験者151例(日本人52例を含む)に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注11]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例(日本人23例を含む)[注12]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は53.8[39.5～67.8]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例(日本人37例を含む)において、副作用が92.1%(93/101例)に認められた。主な副作用は、悪心59.4%(60/101例)、好中球数減少33.7%(34/101例)、貧血及び食欲減退各28.7%(29/101例)、疲労25.7%(26/101例)、便秘24.8%(25/101例)、白血球数減少23.8%(24/101例)、嘔吐22.8%(23/101例)等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は2.7%(1/37例)に認められた。[5.9 参照]

注11)がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

注12)本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

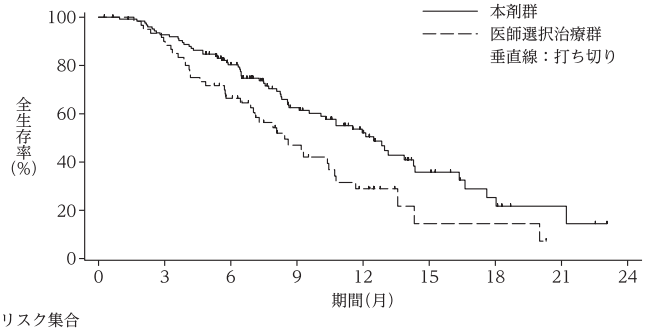
17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Gastric01)

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注13]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4),19)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9～60.5]%、医師選択治療群で14.3[6.4～26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した(P<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.59[0.39～0.88]、層別ログランク検定：P=0.0097、有意水準[両側]=0.0202)。

本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が97.6%(122/125例)に認められた。主な副作用は、好中球数減少62.4%(78/125例)、悪心57.6%(72/125例)、食欲減退52.8%(66/125例)、貧血40.8%(51/125例)、血小板数減少38.4%(48/125例)、白血球数減少37.6%(47/125例)、倦怠感34.4%(43/125例)、下痢24.8%(31/125例)、脱毛症22.4%(28/125例)、リンパ球数減少21.6%(27/125例)、嘔吐20.8%(26/125例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は11.1%(11/99例)に認められた。[5.13 参照]

注13)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合									
本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

**17.1.8 国内第Ⅱ相医師主導治験(HERALD)

HER2陽性(血液検体の*HER2*(*ERBB2*)コピー数異常(遺伝子増幅)を有する)の標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検単群医師主導治験[20)]を実施した。被験者62例に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である治験担当医師の評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は56.5[43.3～69.0]%であった。

本剤が投与された62例において、副作用が95.2%(59/62例)に認められた。主な副作用は、悪心58.1%(36/62例)、食欲減退53.2%(33/62例)、疲労46.8%(29/62例)、貧血38.7%(24/62例)、好中球数減少及び白血球数減少各32.3%(20/62例)、血小板数減少24.2%(15/62例)及び口

内炎22.6%(14/62例)等であった。また、間質性肺疾患[注14]は25.8%(16/62例)に認められた。[5.17、5.19 参照]

注14)間質性肺疾患独立判定委員会による判定は実施しておらず、医師報告による間質性肺疾患が疑われる事象。

がん種別の有効性成績

がん種	例数	奏効(奏効率(%))
合計	62	35(56.5)
食道癌	12	6(50.0)
結腸・直腸癌	10	5(50.0)
唾液腺癌	7	7(100.0)
子宮体癌	6	5(83.3)
子宮頸癌	5	2(40.0)
膵癌	4	0(0.0)
胆道癌	4	1(25.0)
胃癌[注15]	2	1(50.0)
小腸癌	2	2(100.0)
尿路上皮癌	2	1(50.0)
非小細胞肺癌	2	0(0.0)
卵巣癌	2	2(100.0)
悪性黒色腫	1	1(100.0)
原発不明癌	1	0(0.0)
前立腺癌	1	1(100.0)
乳房外パジェット病	1	1(100.0)

注15)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)のうち胃癌において承認された用法及び用量は6.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

**17.1.9 海外第Ⅱ相試験(DESTINY-PanTumor02)

HER2発現[注16]を有する切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検単群試験を実施した[21]。被験者267例に本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)であった被験者75例において、主要評価項目である治験担当医師の評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は61.3[49.4~72.4]%であった。

本剤が投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者75例において、副作用が86.7%(65/75例)に認められた。主な副作用は、疲労50.7%(38/75例)、悪心46.7%(35/75例)、好中球数減少45.3%(34/75例)、下痢33.3%(25/75例)、貧血28.0%(21/75例)、食欲減退21.3%(16/75例)等であった。また、間質性肺疾患は21.3%(16/75例)に認められた(外国人データ)。[5.17、5.19 参照]

注16)施設判定を含むIHC法3+、2+、又は1+の患者が組み入れられた。

がん種別の有効性成績(HER2陽性(IHC法3+)集団)

がん種	例数	奏効(奏効率(%))
合計	75	46(61.3)
胆道癌	16	9(56.3)
尿路上皮癌	16	9(56.3)
子宮体癌	13	11(84.6)
卵巣癌	11	7(63.6)
子宮頸癌	8	6(75.0)
唾液腺癌	6	3(50.0)
膵癌	2	0(0.0)
外陰部癌	1	0(0.0)
小腸癌	1	0(0.0)
中咽頭癌	1	1(100.0)

**17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Lung01)

HER2過剰発現[注17]を有する又は*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を有する非小細胞肺癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検試験を実施した[22]。HER2過剰発現コホートに登録された被験者90例に本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注18]を3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)で、本剤5.4mg/kgが投与された被験者17例(日本人2例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は52.9[27.8~77.0]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者17例(日本人2例を含む)において、副作用が100%(17/17例)に認められた。主な副作用は、悪心82.4%(14/17例)、疲労52.9%(9/17例)、食欲減退35.3%(6/17例)、嘔吐、下痢及び貧血各23.5%(4/17例)等であった。また、日本人2例では間質性肺疾患は認められなかった。[5.17、5.19 参照]

注17)IHC法3+又は2+の患者が組み入れられた。

注18)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)において承認された用法及び用量(胃癌以外)は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

**17.1.11 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-CRC02)

HER2過剰発現[注19]を有する切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する無作為化試験を実施した[23]。被験者122例に本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注20]を3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)で、本剤5.4mg/kg投与群に割り付けられた被験者64例(日本人20例を含む)において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は46.9[34.3~59.8]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者65例(日本人21例を含む)において、副作用が93.8%(61/65例)に認められた。主な副作用は、悪心56.9%(37/65例)、疲労43.1%(28/65例)、好中球数減少30.8%(20/65例)、下痢、食欲減退及び脱毛症各23.1%(15/65例)、嘔吐20.0%(13/65例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は19.0%(4/21例)に認められた。[5.17、5.19 参照]

注19)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注20)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)において承認された用法及び用量(胃癌以外)は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[24]。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[25]。また、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[26、27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

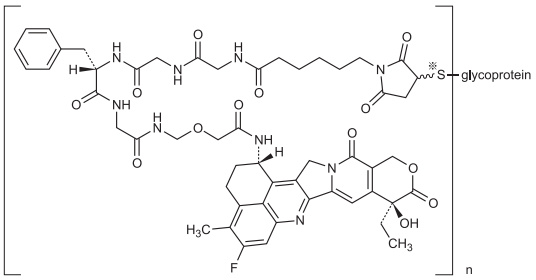
一般名:トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式:デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量:デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基）が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型（HER2）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3）
2）社内資料：遺伝毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
3）社内資料：国際共同第Ⅰ相試験（DS8201-A-J101試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01）
5）社内資料：国内第Ⅰ相試験（DS8201-A-J102試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
7）社内資料：ヒト血球移行性試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
8）社内資料：CYP分子種同定試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
9）社内資料：排泄試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6）
10）社内資料：*In vivo*代謝プロファイル（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5）
11）社内資料：トランスポーターを介した輸送試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
12）社内資料：MRPを介した輸送試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
13）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5）
14）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02）
15）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03）
＊16）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（D9670C00001試験、DESTINY-Breast06）
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04）
18）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02）（2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1）
19）Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
＊＊20）社内資料：国内第Ⅱ相医師主導治験（HERALD）
＊＊21）社内資料：海外第Ⅱ相試験（DESTINY-PanTumor02）
＊＊22）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Lung01）
＊＊23）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-CRC02）
24）社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
25）社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
26）社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
27）社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果（2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3−5−1

2.　添付文書（案）の設定根拠

本申請に係る効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意は、エンハーツ点滴静注用 100 mg の申請時の最新の添付文書（2025 年 3 月作成第 11 版）を基本として、国内外の臨床試験成績等に基づき設定した。

2.1　効能・効果の設定根拠

2.1.1　申請する効能又は効果（案）

申請時の最新の添付文書（第 11 版）からの変更箇所を下線で示す。

○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌
○がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
<u>○HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</u>

2.1.2　設定根拠

本申請で追加する効能又は効果（案）は、主に *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者を対象とした国内第 II 相試験（HERALD 試験）、HER2 発現固形癌患者を対象とした海外第 II 相試験（DESTINY-Pantumor02 試験［DP-02 試験］）、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer: NSCLC）患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DESTINY-Lung01 試験［DL-01 試験］）、及び HER2 過剰発現大腸癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（DESTINY-CRC02 試験［DC-02 試験］）の成績に基づき評価した。

本申請の対象としている進行・再発の固形癌に対しては薬物療法が施行されており、二次治療又は三次治療以降では主に単剤化学療法又は併用化学療法や免疫チェックポイント阻害薬が用いられているが、大半の進行・再発の固形癌では三次治療以降の標準的な治療法は確立されていない。また、薬物療法で治癒に至ることはまれであり、多くの場合、標準的な薬物療法に不応・不耐となる。

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌の病態については、乳癌患者及び胃癌患者での研究や調査が数多く実施されており、乳癌では HER2 過剰発現や *HER2* 遺伝子増幅は生存期間の短縮、再発リスク増大に関与することが示されている。胃癌でも HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅は HER2 を標的とした治療の重要なバイオマーカーの 1 つであるとともに、予後不良因子であることが示唆されている。また、HER2 は治療のターゲットとしても研究開発が進められており、食道癌、膵癌、子宮体癌、頭頸部癌（唾液腺癌）、大腸癌、胆道癌に対する NCCN ガイドラインでは HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の分子診断を実施することが推奨されている。日本では、HER2 を標的とした治療は、現時点で乳癌、胃癌、大腸癌、唾液腺癌を除くと承認されておらず、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する上記以外の固形癌患者に対しては、それぞれのがん種に応じた治療が施行され

ている。

以上より、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者で、標準治療後又は標準治療のない患者では使用可能な薬剤が限られており、これらの患者集団に対し HER2 をターゲットとした薬剤を開発する医療上の意義は高いと考えられる。

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）は、HERALD 試験で標準治療に不応又は不耐の *HER2* 遺伝子増幅を有する進行・再発の固形癌に対して、持続的な高い抗腫瘍効果を示し、DP-02 試験では、HER2 過剰発現の進行・再発の固形癌に対して、持続的な高い抗腫瘍効果を示した。また、HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験でがん種別の有効性を評価した結果、T-DXd は HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する幅広い進行・再発の固形癌に対して、高い抗腫瘍効果を示した。

HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する固形癌患者に対して、T-DXd 5.4 mg/kg を 3 週に 1 回投与した際の安全性プロファイルは、HER2 陽性又は HER2 低発現の乳癌、HER2 陽性の胃癌、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象とした患者集団で確認されている T-DXd の安全性プロファイルと同様であり、HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅の固形癌患者に対して T-DXd を投与した際に想定されるリスクは、定期的なモニタリング、有害事象発現後の適切な処置又は用量調節等の注意喚起を設定した上で、臨床的に許容可能と考えられる。

以上を踏まえ、HER2 陽性（HER2 過剰発現又は *HER2* 遺伝子増幅を有する）の進行・再発固形癌患者に対し、T-DXd は臨床上のベネフィットを十分に示し、そのベネフィットはリスクを上回ると考えられた。したがって、本申請で追加する効能又は効果（案）は「HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）」とした（申請時の案は「HER2 陽性の進行・再発の固形腫瘍（標準的な治療が困難な場合に限る）」）。

2.2　用法・用量の設定根拠

2.2.1　申請する用法及び用量（案）

用法及び用量に関する添付文書第 11 版からの変更箇所を下線で示した。

〈化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

胃癌の場合：
通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
胃癌以外の場合：
通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。

2.2.2　設定根拠

HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験の有効性及び安全性の結果から、T-DXd 5.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与は、臨床的に意義のある有効性を示し、安全性は管理可能であった。既存の母集団薬物動態解析モデルに DP-02 試験及び DC-02 試験のデータを新たに追加して検討した結果、乳癌、大腸癌、NSCLC、及びその他のがん種（胃癌を除く）の患者間では、同一用量の T-DXd の定常状態での曝露量は類似しており、曝露にがん種（胃癌を除く）による差は認められなかった。また、HERALD 試験と既存試験の薬物動態の類似性評価の結果、*HER2* 遺伝子増幅（ctDNA）を伴う切除不能又は再発の固形癌患者の曝露は、これまでの臨床試験に登録された胃癌、乳癌、NSCLC 患者で認められた曝露と概ね同程度であった。なお、胃癌患者では、HER2 陽性胃癌患者を対象とした DESTINY-Gastric02 試験の有効性及び安全性の結果及び過去の承認申請時に評価した結果から、既承認の用法・用量である T-DXd 6.4 mg/kg の 3 週に 1 回投与が適切であると考えられた。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す（添付文書第 11 版からの変更箇所を下線で示す）。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日薬生発 0611 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号、及び改正通知）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課、及び改正事務連絡）、及び「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日事務連絡 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部）に則り、臨床試験成績の結果に基づいて設定した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）　(1/8)

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［9.1.1 参照］	変更箇所なし
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	変更箇所なし
5. 効能又は効果に関連する注意 〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉 5.1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉 5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4 参照］ 5.4 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.5 HER2低発現の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html ［17.1.4 参照］	5.1～5.13 変更箇所なし

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(2/8)

使用上の注意（案）	設定根拠
〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］ 5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 5.8 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.9 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html **〈がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉** 5.10「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］ 5.11トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 5.12本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 5.13本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 **〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉** 5.14臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.8-11 参照］ 5.15本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.16 HER2陽性の定義について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html ［17.1.8-11 参照］	〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉に対する効能又は効果に関連する注意を追加した。 5.14「17.臨床成績」の HERALD 試験及び DP-02 試験の項にがん種別の有効性成績を記載していること、また、HERALD 試験、DP-02 試験、DL-01 試験、及び DC-02 試験では本剤の延命効果に関する検証的な臨床試験成績は得られていないため、設定した。 5.15 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないため、設定した。 5.16 本剤の期待される効果を得るためには、検査を適切に実施し、対象患者は HER2 陽性が確認された患者であることが重要であると考え設定した。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いることを設定した。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(3/8)

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

<table>
<tr><th>効能又は効果</th><th>胃癌以外</th><th>以下の胃癌患者
○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）</th></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>5.4 mg/kg</td><td>6.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>一次減量</td><td>4.4 mg/kg</td><td>5.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>二次減量</td><td>3.2 mg/kg</td><td>4.4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>中止</td><td>3.2 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td><td>4.4 mg/kg で忍容性が得られない場合、投与を中止する。</td></tr>
</table>

</td><td>

7.1: 変更箇所なし
7.2 減量・中止する場合の投与量: 効能又は効果に〈HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉を追加し、効能又は効果の表記を整理した。

</td></tr>
<tr><td>

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

<table>
<tr><th>副作用</th><th colspan="2">程度[注)]</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td colspan="2">Grade 1の場合</td><td>投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Grade 2～4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">左室駆出率(LVEF)低下</td><td rowspan="2">40%≦LVEF≦45%</td><td>ベースラインからの絶対値の低下＜10%</td><td>休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。</td></tr>
<tr><td>ベースラインからの絶対値の低下≧10% かつ ≦20%</td><td>休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%</td><td>休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>症候性うっ血性心不全</td><td colspan="2"></td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">QT間隔延長</td><td colspan="2">Grade 3の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">Grade 4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

</td><td>副作用に対する休薬、減量及び中止基準: 変更箇所なし</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(4/8)

使用上の注意（案）	設定根拠

副作用	程度[注)]	処置
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(5/8)

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">下痢又は大腸炎</td><td>Grade 3の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。
3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。
3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">上記以外の副作用</td><td>Grade 3の場合</td><td>Grade 1以下に回復するまで休薬する。
7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。
7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
注）GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。
</td><td></td></tr>
<tr><td>
8. 重要な基本的注意
8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー（KL-6 等）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。なお、胸部 CT 検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
8.2 左室駆出率（LVEF）が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]
8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]
8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。
</td><td>変更箇所なし</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(6/8)

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者** 間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照] **9.1.2 左室駆出率（LVEF）が低下している患者** LVEF 低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照] **9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者** 心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照] ・ アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者 ・ 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者 ・ うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者 ・ 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者 ・ 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害患者** 本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照] 注）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類 **9.4 生殖能を有する者** **9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 7 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照] **9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照] **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照] **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗 HER2 抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	変更箇所なし

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(7/8)

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（11.3%）
重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照］
11.1.2 骨髄抑制（56.3%）
好中球数減少（37.3%）、貧血（29.4%）、白血球数減少（23.7%）、血小板数減少（21.6%）、リンパ球数減少（9.9%）、発熱性好中球減少症（1.0%）、汎血球減少症（0.1%）があらわれることがある。［7.2、8.3 参照］
11.1.3 Infusion reaction（1.3%）
重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2 参照］</td><td>11.1
DESTINY-Breast01 試験、DESTINY-Breast02 試験、及び DESTINY-Breast03 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 陽性乳癌患者、DESTINY-Breast04 試験、DESTINY-Breast06 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 低発現又は超低発現乳癌患者、DESTINY-Gastric01 試験で本剤 6.4 mg/kg が投与された HER2 陽性胃癌患者、DESTINY-Lung02 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された活性型 HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者（中間解析結果）、HERALD 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された血中循環腫瘍 DNA に HER2 遺伝子増幅を有する固形癌患者、及び DESTINY-PanTumor02 試験で本剤 5.4 mg/kg が投与された HER2 発現固形癌患者（IHC 法 3+集団）の併合成績に基づき、現行の発現割合の記載を改訂した。
なお、11.1.1 項の HERALD 試験成績は、間質性肺疾患独立判定委員会による判定を実施していないため、医師報告による間質性肺疾患が疑われる事象を基に集計した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>30%以上</th><th>10～30%未満</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>脱毛症（36.1%）</td><td></td><td>発疹、そう痒症、皮膚色素過剰</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>頭痛、浮動性めまい、嗜眠</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（67.8%）、嘔吐（31.7%）</td><td>下痢、便秘、口内炎、腹痛</td><td>味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST増加、ALT増加</td><td>血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>駆出率減少、心電図QT延長、心不全</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労（47.9%）</td><td>食欲減退</td><td>体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、霧視、脱水、血中クレアチニン増加</td></tr>
</table>
</td><td>11.2 同上。また、発現割合に基づき記載順を変更した。なお、記載順の変更については下線及び取り消し線を付した。</td></tr>
</table>

表 1.8.2-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠（下線部: 変更箇所）(8/8)

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** 14.1.1 日本薬局方注射用水 5 mL を抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）20 mg/mL の濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方 5%ブドウ糖注射液 100 mL に希釈すること。 14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。 14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃ で 24 時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて 4 時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。 **14.2 薬剤投与時の注意** 14.2.1 0.2 μm のインラインフィルター（ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製）を通して投与すること。 14.2.2 他剤との混注をしないこと。 14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。 14.2.4 点滴バッグを遮光すること。 14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。	変更箇所なし
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** 15.2.1 本剤の動物試験（ラット及びカニクイザル）でそれぞれ臨床曝露量の約 3 倍及び 6 倍の曝露に相当する用量で精巣毒性（ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少）が認められた [1)]。なお、ラットでは臨床曝露量の約 16 倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている [1)]。 15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた [2)]。［9.4.1、9.4.2 参照］	変更箇所なし

本剤の一般的名称（JAN）は、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（Trastuzumab Deruxtecan［Genetical Recombination］）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 31 年 3 月 7 日付 薬生薬審発 0307 第 2 号）によって通知された。

国際一般名（INN）は、r-INN List 78（Vol. 31, No. 3, p562, 2017）に trastuzumab deruxtecan として掲載された。

JAN:　日本名　トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
英　名　Trastuzumab Deruxtecan（Genetical Recombination）

INN:　trastuzumab deruxtecan

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について．薬生薬審発 0307 第 2 号（平成 31 年 3 月 7 日）
2. Recommended INN: List 78, WHO Drug Information, 2017;31(3):562.

（現行）（令和 7 年 8 月 25 日医薬品製造販売承認事項一部変更承認時点）

化学名・別名	トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体（分子量：約 157,000）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 8 個の Cys 残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している。 抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。 別名：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）とその製剤
構造式	別紙のとおり
効能・効果	○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
用法・用量	＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 ＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞ 通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4 mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
劇薬等の指定	劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え） 製剤：エンハーツ点滴静注用 100 mg （1 バイアル中、トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）107 mg 含有）

毒　性

急性毒性：
急性毒性については反復投与毒性試験で評価できるため、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠して、DS-8201a の単回投与毒性試験は実施していない。

亜急性毒性、慢性毒性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	主な所見
ラット	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	20, 60, 197	消化管、リンパ／造血器、腎臓、精巣、皮膚、及び切歯に対する毒性がみられた。いずれも瀕死あるいは死亡に至る重篤な変化でないことから、ラットの STD_{10}[a] は雌雄ともに 197mg/kg より大きいと判断された。
サル	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	10, 30, 78.8	骨髄、腎臓、小腸及び大腸、精巣、皮膚、及び肺に対する毒性がみられた。78.8 mg/kg の雌 1 例が重度の状態悪化により瀕死状態となったこと及び肺毒性が生存例の雌雄に認められたことから、HNSTD[b] は雌雄ともに 30 mg/kg と判断された。
サル	6 週間（1 回／3 週）	静脈内	10, 30	いずれの投与量でも死亡及び瀕死例は認められなかった。骨髄、消化管、皮膚に対する毒性がみられた。30 mg/kg まで重篤な毒性はみられなかったことから、HNSTD[b] は雌雄ともに 30 mg/kg と判断された。
サル	3 ヵ月間（1 回／3 週）	静脈内	3, 10, 30	いずれの投与量でも死亡及び瀕死例は認められなかった。骨髄、腎臓、消化管、精巣、皮膚、及び肺に対する毒性がみられた。30 mg/kg まで重篤な毒性はみられなかったことから、HNSTD[b] は雌雄ともに 30 mg/kg と判断された。

a: STD_{10}, severely toxic dose in 10% of the animals（10%の動物に重篤な毒性が発現する用量）
b: HNSTD, highest non-severely toxic dose（重篤な毒性が発現しない最大用量）

副　作　用	＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌＞ ○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U201 試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 98.9%（182/184 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（140 例）、脱毛症（85 例）、疲労（81 例）、嘔吐（78 例）、食欲減退（52 例）、下痢（40 例） ○国際共同第 III 相試験（DS8201-A-U302 試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 98.1%（252/257 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（187 例）、嘔吐（113 例）、脱毛症（93 例）、貧血（77 例）、好中球数減少（75 例）、食欲減退（67 例） ＜ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌＞ ○国際共同第 III 相試験（DESTINY-Breast06） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 96.1%（417/434 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（286 例）、脱毛症（197 例）、貧血及び嘔吐（各 118 例）、疲労（108 例）、下痢（103 例） ＜化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌＞ ○国際共同第 III 相試験（DS8201-A-U303 試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 96.2%（357/371 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（271 例）、脱毛症（140 例）、嘔吐（126 例）、貧血（120 例）、食欲減退（106 例）、疲労（96 例） ＜がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ ○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-U206 試験［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 92.1%（93/101 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（60 例）、好中球数減少（34 例）、食欲減退及び貧血（各 29 例）、疲労（26 例）、便秘（25 例） ＜がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞ ○国際共同第 II 相試験（DS8201-A-J202 試験） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 97.6%（122/125 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 好中球数減少（78 例）、悪心（72 例）、食欲減退（66 例）、貧血（51 例）、血小板数減少（48 例）、白血球数減少（47 例）
会　　社	製造販売元：第一三共株式会社　　原体：製造、製剤：製造

別紙

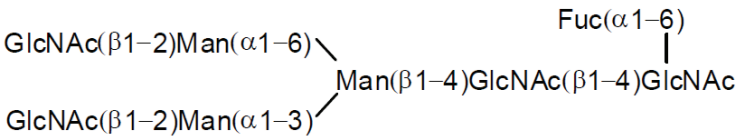
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVN TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS
ASFLYSGVPS RFSGSRSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HYTTPPTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

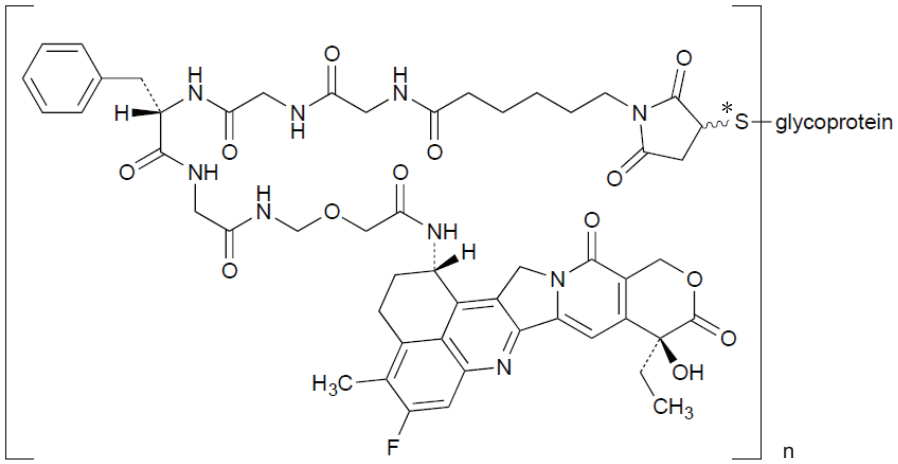
H鎖 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR
IYPTNGYTRY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG
GDGFYAMDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；L鎖C214，H鎖C223，H鎖C229，H鎖C232：薬物結合可能部位；H鎖N300：糖鎖結合；H鎖K450：部分的プロセシング
L 鎖 C214 – H 鎖 C223，H 鎖 C229 – H 鎖 C229，H 鎖 C232 – H 鎖 C232：ジスルフィド結合（薬物が結合していないとき）

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n=約 8

*抗体部分の Cys 残基の硫黄原子

（変更: 追加を下線で示す）

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	○化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
用法・用量	＜化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ （略） ＜HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ 胃癌の場合： 通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 6.4mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 胃癌以外の場合： 通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）として 1 回 5.4mg/kg（体重）を 90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	（略） ＜ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌＞ ○国際共同第 III 相試験（DESTINY-Breast06） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 96.1%（417/434 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（286 例）、脱毛症（197 例）、貧血及び嘔吐（各 118 例）、疲労（108 例）、下痢（103 例） （略） ＜HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞ ○医師主導治験（HERALD 試験［EPOC1806 試験］［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 95.2%（59/62 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（36 例）、食欲減退（33 例）、倦怠感（25 例）、貧血（24 例）、好中球数減少及び白血球数減少（各 20 例） ○国際共同第 II 相試験（DESTINY-PanTumor02 試験［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 84.6%（226/267 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（147 例）、貧血（74 例）、下痢（69 例）、嘔吐及び疲労（各 66 例）、好中球減少症（50 例） ○国際共同第 II 相試験（DESTINY-Lung01 試験［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 92.7%（38/41 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（30 例）、疲労（14 例）、嘔吐及び食欲減退（各 12 例）、下痢（11 例）、貧血（10 例） ○国際共同第 II 相試験（DESTINY-CRC02 試験［5.4 mg/kg（体重）投与］） 副作用（臨床検査値異常を含む）発現率: 91.6%（76/83 例） 副作用（臨床検査値異常を含む）の種類: 悪心（45 例）、好中球数減少、脱毛、及び食欲減退（各 18 例）、貧血（17 例）、下痢、疲労、及び無力症（各 16 例）、血小板数減少（15 例）
会社	

第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Antitumor activity of T-DXd in mouse xenograft models of various cancer types	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	参考
4.2.1.1-2	In vivo evaluation of Daiichi Sankyo agents in low passage Champions TumorGraft models of human HER2 positive cancer in immunocompromised mice	[redacted]/[redacted]/20[redacted]	[redacted]	国外	参考

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2	試験報告書
4.2.1	薬理試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	*In vitro* 試験
4.2.3.3.2	*In vivo* 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験

第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
4.3.4.3	参考文献
4.3.1	「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献
4.3.2	「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	Trastuzumab deruxtecan population PK modelling analysis in patients with various tumor types	Report Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	−	国外	評価	有
5.3.3.5-2	Population PK of DS-8201a Therapy in Japanese Patients with Unresectable Solid Tumors with *HER2* Gene Amplification	Report Date: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	−	国外	評価	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	血中循環腫瘍DNAで*HER2*遺伝子増幅が検出された切除不能固形がん患者を対象とするDS-8201a療法の多施設共同臨床第 II相試験	2019年12月～2022年7月（データカットオフ）	[redacted] 他	国内	評価	有
		2019年12月～2024年3月（最終解析データカットオフ）	[redacted] 他	国内	参考	無
5.3.5.2-2	A Phase II, multicenter, open-label study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd, DS-8201a) for the treatment of selected HER2-expressing tumors (DESTINY-PanTumor02)	2020年8月～2023年6月（データカットオフ）	[redacted] 他	国外	評価	有
		2020年8月～2024年10月（データカットオフ）	[redacted] r, 他	国外	参考	無

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.3.5.2-3	A Phase 2, multicenter, open-label, 2-cohort study of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), an anti-HER2 antibody drug conjugate (ADC), for HER2-over-expressing or -mutated, unresectable and/or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) (DESTINY-Lung01)	2018年5月～2021年5月（データカットオフ）	[redacted] 他	国外	評価	無
		2018年5月～2021年12月（データカットオフ）	[redacted]、他	国外	評価	無
5.3.5.2-4	A Phase 2, multicenter, randomized study of trastuzumab deruxtecan in subjects with HER2-overexpressing locally advanced, unresectable or metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC02)	2021年3月～2022年11月（データカットオフ）	[redacted] 他	国外	評価	有
		2021年3月～2024年10月（LSLV）	[redacted] 他	国外	参考	無
5.3.5.2-5	A Phase 2, open-label, single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in HER2-positive, unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma subjects who have progressed on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02)	2019年11月～2021年4月（データカットオフ）	[redacted] 他	国外	参考	無
		2019年11月～2021年11月（データカットオフ）	[redacted] 他	国外	参考	無
5.3.5.2-6	切除不能かつ化学療法歴を有するHER2: 1+以上の進行・再発子宮癌肉腫に対するDS-8201aの医師主導治験	2017年12月～2020年12月（データカットオフ）	[redacted] 他	国内	参考	無
		2017年12月～2021年12月（LSLV）	[redacted] 他	国内	参考	無
5.3.5.2-7	HER2陽性の切除不能または再発胆道癌に対するDS-8201aの医師主導治験	2019年6月～2021年7月（データカットオフ）	[redacted] 他	国内	参考	無

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	Trastuzumab deruxtecan population exposure-efficacy and exposure-safety analysis in IHC3 + patients with various tumor types	Report date: 20■年■月■日	−	国外	評価	有
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Immunogenicity Trastuzumab deruxtecan for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC3+) solid tumors	Report date: 20■年■月■日	−	−	−	−
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Efficacy	−	−	−	−	−
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Efficacy (Japanese)	−	−	−	−	−
5.3.5.3-5	Integrated Summary of Safety	−	−	−	−	−
5.3.5.3-6	Integrated Summary of Safety (IHC 3+)	−	−	−	−	−
5.3.5.4 その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	Transrational Research (DESTINY trials)	−	−	−	−	−
5.3.5.4-2	Transrational Research (HERALD)	−	−	−	−	−
5.3.5.4-3	Additional Analysis of *ERBB2* copy number (HERALD)	−	−	−	−	−
5.3.5.4-4	Additional Analysis (HERALD)	−	−	−	−	−
5.3.5.4-5	Additional Analysis (DESTINY-PanTumor02)	−	−	−	−	−
5.3.5.4-6	Real world evidence for patients with solid tumors harboring ERBB2 focal amplifications	Report date: 20■年■月■日	−	−	−	−
5.3.5.4-7	添付文書の副作用集計	−	−	−	−	−
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	ENHERTU® Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) / periodic safety update report (PSUR)				−	−
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書				−	−
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表					

第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図					

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4 参考文献	
5.4-1	Achalla LSV, Shinde RK, Jogdand S, et al. Review of the Role of HER2/neu in Colorectal Carcinomas. Cureus. 2022;14(5):e25409.
5.4-2	Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. J Clin Oncol. 2009;27(11):1822-8.
5.4-3	Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol. 2018;29(10):2052-60.
5.4-4	Bellmunt J, Werner L, Bamias A, et al. HER2 as a target in invasive urothelial carcinoma. Cancer Med. 2015;4(6):844-52.
5.4-5	Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci Transl Med. 2014;6(224):224ra24.
5.4-6	Boon E, Bel M, van Boxtel W, et al. A clinicopathological study and prognostic factor analysis of 177 salivary duct carcinoma patients from The Netherlands. Int J Cancer. 2018;143(4):758-66.
5.4-7	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
5.4-8	Cavalot A, Martone T, Roggero N, et al. Prognostic impact of HER-2/neu expression on squamous head and neck carcinomas. Head Neck. 2007;29(7):655-64.
5.4-9	Chan DS, Twine CP, Lewis WG. Systematic Review and Meta-analysis of the Influence of HER2 Expression and Amplification in Operable Oesophageal Cancer. J Gastrointest Surg. 2012;16(10):1821-9.
5.4-10	Chen SC, Kagedal M, Gao Y, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine in previously treated patients with HER2-positive advanced gastric cancer (AGC). Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(6):1147-59.
5.4-11	Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-8.
5.4-12	Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914-23.
5.4-13	Cosson VF, Ng VW, Lehle M, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73(4):737-47.
5.4-14	Di Marco E, Pierce JH, Knicley CL, et al. Transformation of NIH 3T3 cells by overexpression of the normal coding sequence of the rat neu gene. Mol Cell Biol. 1990;10(6):3247-52.
5.4-15	Dumbrava EEI, Balaji K, Raghav K, et al. Targeting *ERBB2* (*HER2*) Amplification Identified by Next-Generation Sequencing in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors Beyond Conventional Indications. JCO Precis Oncol. 2019. doi: 10.1200/PO.18.00345.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-16	English DP, Roque DM, Santin AD. HER2 expression beyond breast cancer: therapeutic implications for gynecologic malignancies. Mol Diagn Ther. 2013;17(2):85-99.
5.4-17	Eswarachary V, Mohammed IG, Jayanna PK, et al. HER2/neu Testing In 432 Consecutive Breast Cancer Cases using FISH and IHC - A Comparative Study. J Clin Diagn Res. 2017;11(4):EC01-EC05.
5.4-18	Gonçalves E, Poulos RC, Cai Z, et al. Pan-cancer proteomic map of 949 human cell lines. Cancer Cell. 2022;40(8): 835-49.
5.4-19	Han K, Jin J, Maia M, et al. Lower exposure and faster clearance of bevacizumab in gastric cancer and the impact of patient variables: analysis of individual data from AVAGAST phase III trial. AAPS J. 2014;16(5):1056-63.
5.4-20	Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor $p185^{HER2}$ causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(20): 7159-63.
5.4-21	Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, et al. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. Br J Cancer. 2014;111(10):1977-84.
5.4-22	Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014. doi: 10.1155/2014/852748.
5.4-23	Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. J Cancer. 2012;3:137-44.
5.4-24	Kim EK, Kim KA, Lee CY, et al. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PLoS One. 2017;12(2):e0171280.
5.4-25	Kirschbrown WP, Wang B, Nijem I, et al. Pharmacokinetic and exposure-response analysis of pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(3): 539-50.
5.4-26	Komoto M, Nakata B, Amano R, et al. HER2 overexpression correlates with survival after curative resection of pancreatic cancer. Cancer Sci. 2009;100(7):1243-7.
5.4-27	Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149-58.
5.4-28	Li X, Zhao H, Gu J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of HER2 overexpression in pancreatic cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2016;9(3):5699-708.
5.4-29	Liu L, Shao X, Gao W, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 as a prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis of published data. J Thorac Oncol. 2010;5(12):1922-32.
5.4-30	Luo H, Xu X, Ye M, et al. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2018;13(1):e0191972.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-31	Majumder A, Sandhu M, Banerji D, et al. The role of HER2 and HER3 in HER2-amplified cancers beyond breast cancers. Sci Rep. 2021;11(1): 9091.
5.4-32	Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437-48.
5.4-33	Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for *HER2* -amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2019;20(4):518-30.
5.4-34	Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. ESMO Open. 2022;7(3):100503.
5.4-35	Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. Chemother Res Pract. 2012. doi: 10.1155/2012/743193
5.4-36	Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007;26(45):6469-87.
5.4-37	Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for *HER2* -amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Nat Med. 2021;27(11):1899-903.
5.4-38	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Biliary Tract Cancers. Version 4.2024. 2024 Aug 29. NCCN.org.
5.4-39	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer. Version 5.2024. 2024 Aug 22. NCCN org.
5.4-40	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 4.2024. 2024 Jul 30. NCCN.org.
5.4-41	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Head and Neck Cancers. Version 5.2024. 2024 Oct 24. NCCN org.
5.4-42	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Pancreatic Adenocarcinoma. Version 3.2024. 2024 Aug 2. NCCN.org.
5.4-43	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Uterine Neoplasms. Version 3.2024. 2024 Sep 20. NCCN.org.
5.4-44	Odegaard JI, Vincent JJ, Mortimer S, et al. Validation of a Plasma-Based Comprehensive Cancer Genotyping Assay Utilizing Orthogonal Tissue- and Plasma-Based Methodologies. Clin Cancer Res. 2018;24(15):3539-49.
5.4-45	Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) analyses in patients with HER2-positive biliary tract cancer (BTC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Exploratory results from the HERB trial. J Clin Oncol. 2023;41 suppl 16: abstr 4097 (#418).

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-46	Olsson H, Jansson A, Holmlund B, et al. Methods for evaluating HER2 status in breast cancer: comparison of IHC, FISH, and real-time PCR analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Pathology and Laboratory Medicine International. 2013:5:31-7.
5.4-47	Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond, LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(16):3238-47.
5.4-48	Plum PS, Gebauer F, Krämer M, et al. HER2/neu (ERBB2) expression and gene amplification correlates with better survival in esophageal adenocarcinoma. BMC Cancer. 2019;19(1):38.
5.4-49	Portal A, Pernot S, Tougeron D, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic adenocarcinoma after Folfirinox failure: an AGEO prospective multicentre cohort. Br J Cancer . 2015;113(7):989-95.
5.4-50	Press MF, Ellis CE, Gagnon RC, et al. *HER2* Status in Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma for Entry to the TRIO-013/LOGiC Trial of Lapatinib. Mol Cancer Ther. 2017;16(1):228-38.
5.4-51	Prins MJ, Ruurda JP, van Diest PJ, et al. The significance of the HER-2 status in esophageal adenocarcinoma for survival: an immunohistochemical and an *in situ* hybridization study. Ann Oncol. 2013;24(5):1290-7.
5.4-52	Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32(13):1302-8.
5.4-53	Quartino AL, Li H, Kirschbrown WP, et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin®), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2019;83(2):329-40.
5.4-54	Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of *HER2* Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. JCO Precis Oncol. 2019;3:1-13.
5.4-55	Rahmani AH, Babiker AY, Alsahli MA, et al. Prognostic Significance of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Her-2 Protein in the Genesis of Cervical Carcinoma. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(2):263-8.
5.4-56	Sauter G, Lee J, Bartlett JM, et al. F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. J Clin Oncol. 2009;27(8):1323-33.
5.4-57	Sawada M, Kasuga A, Mie T, et al. Modified FOLFIRINOX as a second-line therapy following gemcitabine plus nab-paclitaxel therapy in metastatic pancreatic cancer. BMC Cancer. 2020;20(1):449.
5.4-58	Schiffer IB, Gebhard S, Heimerdinger CK, et al. Switching off HER-2/neu in a tetracycline-controlled mouse tumor model leads to apoptosis and tumor-size-dependent remission. Cancer Res. 2003;63(21): 7221-31.
5.4-59	Shah AN, Sunderraj A, Finkelman B, et al. Positive predictive value of ERBB2 copy number gain by tissue or circulating tumor DNA next-generation sequencing across advanced cancers. Oncotarget. 2022;13:273-80.
5.4-60	Sherman MH, Beatty GL. Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer Pathogenesis and Therapeutic Resistance. Annu Rev Pathol. 2023;18:123-48.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-61	Shpektor D, Dargahi D, Samiotakis A, et al. *ERBB2* amplification detected in ctDNA as a surrogate for tumor tissue FISH analysis of HER2 status in a phase 1 study with zanidatamab for the treatment of locally advanced or metastatic HER2 expressing cancers. Abstract CT278. doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT278.
5.4-62	Stuart-Harris R, Dahlstrom JE, Gupta R, et al. Recurrence in early breast cancer: Analysis of data from 3,765 Australian women treated between 1997 and 2015. Breast. 2019;44:153-9.
5.4-63	Sun H, Zhang B, Li H. The Roles of Frequently Mutated Genes of Pancreatic Cancer in Regulation of Tumor Microenvironment. Technol Cancer Res Treat. 2020:19:1533033820920969.
5.4-64	Thall PF, Simon R. Practical Bayesian guidelines for phase IIb clinical trials. Biometrics. 1994;50:337-49.
5.4-65	Uy NF, Merkhofer CM, Baik CS. HER2 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Emerging Therapies. Cancers (Basel). 2022;14(17):4155.
5.4-66	Varga Z, Tubbs RR, Moch H. Concomitant detection of HER2 protein and gene alterations by immunohistochemistry (IHC) and silver enhanced in situ hybridization (SISH) identifies HER2 positive breast cancer with and without gene amplification. PLoS One. 2014;9(8):e105961.
5.4-67	Varshney S, Maheshwari V, Aijaz M, et al. Role and significance of HER-2/neu as a biomarker in the premalignant and malignant lesions of uterine cervix. Ann Diagn Pathol. 2020;45:151443.
5.4-68	Vivaldi C, Fornaro L, Ugolini C, et al. HER2 Overexpression as a Poor Prognostic Determinant in Resected Biliary Tract Cancer. Oncologist. 2020;25(10):886-93.
5.4-69	Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10018):545-557.
5.4-70	Wotman M, El-Naggar A, Ferrarotto R. Targeting human EGFR 2 (HER2) in salivary gland carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2023;23(6):573-82.
5.4-71	Yamamoto S, Kawakami H, Kii T, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel in patients with esophageal squamous cell carcinoma refractory to fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy: OGSG1201. Eur J Cancer. 2021;154:307-15.
5.4-72	Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. Cancer Metastasis Rev. 2015;34(1):157-64.
5.4-73	Zhang Y, Zhao D, Gong C, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2015;13:208.
5.4-74	Zhao B, Wang Y, Xu H. Concordance of immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization for assessment of HER2 status in breast cancer patients in Xinjiang autonomous region, China. Int J Clin Exp Pathol. 2017;10(10):10459-66.
5.4-75	Zimpfer A, Kdimati S, Mosig M, et al. *ERBB2* Amplification as a Predictive and Prognostic Biomarker in Upper Tract Urothelial Carcinoma. Cancers (Basel). 2023;15(9):2414.

第5部の参考文献一覧

資料番号（初出番号）	書誌事項
5.4-76	加藤 俊介. 総説—我が国のがんゲノム医療・Precision Medicine—. 内分泌外会誌. 2020;37(2):106-9.
5.4-77	日本食道学会編. 食道癌診療ガイドライン（2022年版）. p. 45～53.
5.4-78	日本頭頚部癌学会編. 頭頸部癌診療ガイドライン（2022年版）. p. 178-80, p. 196-9.
5.4-79	日本泌尿器科学会編. 膀胱癌診療ガイドライン（2019年版 増補版）. p. 108-9, p.114-5.
5.4-80	日本婦人科腫瘍学会編. 子宮体がん治療ガイドライン（2023年版）. p. 135-40, p.144-6.

第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書